

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía II
(Urología)



TESIS DOCTORAL

Factores pronósticos del tratamiento endoscópico del reflujo vesico-ureteral en pacientes con lesión medular

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Eduardo Bolufer Moragues

Directores

Miguel Vírseda Chamorro
Jesús Salinas Casado
Manuel Esteban Fuertes

Madrid, 2014

**Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía II (Urología)**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

FACTORES PRONÓSTICOS DEL TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DEL REFLUJO VESICO-URETERAL EN PACIENTES CON LESIÓN MEDULAR

TESIS DOCTORAL

Eduardo Bolufer Moragues

**Directores:
Miguel Vírseda Chamorro
Jesús Salinas Casado
Manuel Esteban Fuertes**

Madrid, 2013

A mis Padres

AGRADECIMIENTOS

El desarrollo de esta tesis doctoral ha sido mucho mas extenso de lo que en un principio esperaba; desde sus comienzos, con las interminables tardes de recogidas de datos en el Hospital Nacional de Paraplégicos, hasta los últimos coletazos en el diseño de impresión han transcurrido más de 5 años. Durante ese tiempo: he cambiado mi lugar de residencia en múltiples ocasiones, incluido de país durante un tiempo; de trabajo y de otras muchas cosas. A pesar de ello, finalmente conseguí concluir el trabajo, que probablemente no hubiera podido terminar sin la ayuda de toda esa gente que me ha ido apoyando a lo largo de estos años.

En primer lugar me gustaría agradecer al servicio de Urología del Hospital Nacional de Paraplégicos: (médicos, enfermeras, auxiliares y personal administrativo) porque sin ellos nunca habría sido posible realizar esta Tesis, además, por su importante labor asistencial, mejorando cada día la vida de los pacientes con lesión medular.

Mi mas sincera gratitud a mis directores de tesis:

Al Dr. Virseda, por su estímulo constante durante todo este tiempo y por su gran conocimiento que ha hecho realidad este proyecto, siempre demostrándome que en definitiva la investigación es una manera igual de importante, para ayudar a nuestros pacientes mejorando y alargando su vida.

Al Dr. Salinas por su gran aportación continua a la urología funcional, incansable en su insistencia en que concluyera el trabajo, asentando las bases en la que está apoyado todo nuestro estudio.

Al Dr. Esteban por el inagotable entusiasmo, que pone cada día en todo lo que realiza, haciendo que este proyecto saliera adelante, luchando porque la investigación en

urología funcional siga adelante convirtiendo este campo de la urología en uno de los mas activos actualmente.

Me gustaría agradecer al servicio de Urología del Hospital Virgen de la Salud: por su apoyo continuo, ayudándome a crecer como urólogo. De todos he aprendido, y han sido unos de los mejores años de mi vida. En especial quiero agradecer a la Dra. Buendía haber creído siempre en mí, apoyando todos los proyectos que me han ido surgiendo en todos estos años, enseñándome con paciencia todo lo que se. Gracias.

También me gustaría agradecer a todo mi equipo en la Fundación Jimenez Díaz, por no ponerme nunca obstáculos para concluir esta tesis, robándoles algunas horas de trabajo que probablemente hayan tenido que realizar ellos.

A mi familia, por su ejemplo en el trabajo:

A mi madre, Amparo, por su inagotable insistencia, probablemente el motor más importante para que este trabajo esté concluido.

A mi padre, Ricardo, por haberme ayudado en la maquetación de este proyecto, en un momento en el que el Word pudo mas que yo y estuve a punto de tirar la toalla.

A mi hermana María, por el tiempo que esta tesis le haya podido robar, siempre sacándome una sonrisa en cualquier momento.

A Elena: por haberme acompañado siempre, no dejándome nunca solo, orientándome cuando me perdía, y sobre todo haciendo que los momentos duros fueran mucho más fáciles.

Muchas gracias.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
MATERIAL Y MÉTODOS	2
RESULTADOS	4
<i>Estadística descriptiva</i>	4
<i>Estadística inferencial</i>	4
DISCUSIÓN	6
CONCLUSIONES	9
SUMMARY	1
INTRODUCTION	11
MATERIAL AND METHODS	12
RESULTS	14
<i>Descriptive statistics</i>	14
<i>Inferential statistics</i>	14
DISCUSION	15
CONCLUSIONS.....	18
1 INTRODUCCIÓN	19
1.1 FUNCIÓN DEL TRACTO URINARIO	19
<i>1.1.1 Función del Tracto Urinario Superior</i>	<i>19</i>
1.1.1.1 Transporte de orina	19
1.1.1.2 Mecanismo antirreflujo.....	21
<i>1.1.2 Función del Tracto Urinario Inferior</i>	<i>24</i>
1.1.2.1 Bases morfológicas	29
1.1.2.2 Inervación del Tracto Urinario Inferior	34

INDICE

1.1.2.3	Ontogénesis de la función vesicoesfinteriana	40
1.1.2.4	El envejecimiento del Tracto Urinario Inferior.....	42
1.1.2.5	Neurofisiología del Tracto Urinario Inferior	44
1.2	FISIOPATOLOGÍA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR	53
1.2.1	<i>Alteraciones de la fase de llenado</i>	53
1.2.1.1	Afectación de la acomodación vesical	53
1.2.1.2	Hiperactividad del detrusor	56
1.2.1.3	Incontinencia urinaria de esfuerzo	58
1.2.2	<i>Alteraciones de la fase miccional</i>	59
1.2.2.1	Obstrucción del tracto urinario inferior	59
1.2.2.2	Afectación de la contractilidad del detrusor	62
1.3	DISFUNCIÓN NEURÓGENA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR (DNTUI)	65
1.3.1	<i>Definición, epidemiología y etiología de la DNTUI</i>	65
1.3.1.1	Lesiones córtex cerebral.....	66
1.3.1.2	Enfermedades de los ganglios basales	69
1.3.1.3	Lesiones medulares	69
1.3.1.4	Neuropatías periféricas	71
1.3.1.5	Esclerosis múltiple	72
1.3.1.6	Enfermedades sistémicas	73
1.3.2	<i>Clasificación de la Disfunción Neurógena del Tracto Urinario Inferior</i>	74
1.3.2.1	Lesión Tipo Neurona Motora Superior Medular Rostral	78
1.3.2.2	Lesión Tipo Neurona Motora Superior Medular Caudal	80
1.3.2.3	Lesión tipo Neurona Motora Inferior	82
1.4	REFLUJO VESICoureteral (RVU)	85

1.4.1	<i>Definición y epidemiología.....</i>	85
1.4.2	<i>Fisiopatología del reflujo vesicoureteral</i>	85
1.4.3	<i>Complicaciones del Reflujo Vesicoureteral.....</i>	89
1.4.3.1	Lesiones renales	89
1.4.3.2	Hipertensión arterial	93
1.4.3.3	Insuficiencia renal terminal	93
1.4.4	<i>Diagnostico del Reflujo Vesicoureteral</i>	94
1.4.4.1	Cistografía convencional	94
1.4.4.2	Cistografía isotópica	97
1.4.4.3	Ecografía	99
1.4.4.4	Gammagrafía con DMSA	101
1.4.4.5	Videourodinamia.	102
1.4.5	<i>Clasificación del RVU.</i>	103
1.4.5.1	Clasificación etiológica del RVU	103
1.4.5.2	Clasificación anatómica del RVU	104
1.4.5.3	Clasificación mecánica del RVU	105
1.4.5.4	Clasificación fisiopatológica del RVU	106
1.5	TRATAMIENTO DEL REFLUJO VESICoureTERAL	111
1.5.1	<i>Tratamiento médico</i>	111
1.5.2	<i>Tratamiento rehabilitador</i>	112
1.5.3	<i>Tratamiento quirúrgico</i>	113
1.5.3.1	Cirugía antirreflujo	113
1.5.3.2	Cirugía desobstructiva	115

INDICE

1.5.3.3	Ampliación vesical.....	115
2.	HIPÓTESIS	117
3.	OBJETIVOS	119
3.1	OBJETIVO GENERAL.....	119
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	119
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	121
4.1	PACIENTES	121
4.2	MÉTODOS.....	122
4.2.1	<i>Estudio videourodinámico</i>	<i>122</i>
4.2.2	<i>Intervención quirúrgica</i>	<i>123</i>
4.2.3	<i>Seguimiento</i>	<i>125</i>
4.2.4	<i>Metodología estadística</i>	<i>125</i>
4.3	DECLARACIONES ÉTICAS	126
5	RESULTADOS.....	127
5.1	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	127
5.2	ESTADÍSTICA INFERENCIAL	129
6	DISCUSIÓN	139
6.1	EFICACIA TERAPÉUTICA COMPARATIVA	139
6.2	FACTORES PRONÓSTICOS DEL TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DEL REFLUJO VESICoureteral.....	141
6.2.1	<i>Influencia de la técnica quirúrgica</i>	<i>142</i>
6.2.2	<i>Influencia de los materiales obliterantes.....</i>	<i>146</i>

6.2.3. <i>Influencia de los factores demográficos</i>	151
6.2.4 <i>Influencia de los factores anatómicos</i>	152
6.2.5 <i>Influencia de los factores funcionales</i>	153
6.2.5.1 Influencia de acomodación vesical	153
6.2.5.2 Influencia de la obstrucción del TUI	155
6.2.5.3 Influencia de la incontinencia urinaria de esfuerzo	156
6.2.5.4 Influencia de la hiperactividad del detrusor.....	156
7. CONCLUSIONES	161
8. DIFUSIÓN DE RESULTADOS.	163
9. BIBLIOGRAFIA.	165

TABLAS

Tabla 1.- Clasificación fisiopatológica del Reflujo Vesicoureteral.....	106
Tabla 2.- Distribución del nivel y grado de lesión medular de los pacientes del estudio...	127
Tabla 3.- Distribución de los parámetros urodinámicos	128
Tabla 4.- Distribución del grado y localización del Reflujo vesicoureteral.	128
Tabla 5.- Relación entre distintos parámetros urodinámicos y el resultado del tratamiento endoscópico del reflujo.....	136
Tabla 6.- Resultados a largo tiempo del tratamiento endoscópico del reflujo.....	139

FIGURAS

Figura 1.- Mecanismo de transporte urinario en el uréter.....	20
Figura 2.- Respuesta de la presión en la unión vesico-ureteral, cuello vesical y vejiga al incremento de volumen.....	22
Figura 3.- Anatomía de la unión uretero-vesical.....	23
Figura 4.- Modificaciones morfológicas y evolución de los parámetros urodinámicos durante las fases de llenado, premiccional y miccional.....	24
Figura 5.- Componentes de la presión vesical	25
Figura 6.- Efecto de la presión hidrostática.	26
Figura 7.- Participación de cada componente en la presión vesical.....	27
Figura 8.- Morfología vesicoesfinteriana.....	33
Figura 9.- Inervación del Tracto Urinario Inferior.....	39
Figura 10.-Control miccional.....	45
Figura 11.-Ley de Laplace	54
Figura 12.- Cistomanometría. Baja acomodación vesical.....	55
Figura 13.- Cistomanometría. Hiperactividad del detrusor.....	56
Figura 14.-Videocistomanometría. Incontinencia urinaria de esfuerzo.....	58
Figura 15.-Videourodinámica miccional. Obstrucción del tracto urinario inferior	60
Figura 16.- Diagrama presión del detrusor/ flujo miccional.....	61
Figura 17.- Estudio presión/ flujo Insuficiencia contráctil del detrusor.	62
Figura 18.- Prevalencia de DNTUI en diversas enfermedades neurológicas	65
Figura 19.- Neurofisiología del TUI	75
Figura 20.-Clasificación de Madersbacher modificada	77

Figura 21.- Lesión Tipo Neurona Motora Superior Medular Rostral.....	79
Figura 22.- Lesión Tipo Neurona Motora Superior Medular Caudal.....	81
Figura 23.- Lesión tipo Neurona Motora Inferior.....	83
Figura 24.- Relación entre la presión vesical y en la pelvis renal con mecanismo antirreflujo competente.....	86
Figura 25.- Relación entre la presión vesical y en la pelvis renal con mecanismo antirreflujo incompetente.....	87
Figura 26.-: Cistografía convencional: reflujo derecho de grado V.	94
Figura 27.-Cistografía convencional: disinergia vesicoesfinteriana, paredes vesicales irregulares y divertículo vesical.....	96
Figura 28.- Cistografía convencional: reflujo vaginal durante la micción y reflujo vesicoureteral.....	96
Figura 29.-Cistografía isotópica directa: reflujo vesicoureteral bilateral.	97
Figura 30.- Cistografía isotópica indirecta. Reflujo vesicoureteral izquierdo.....	98
Figura 31.- Gammagrafía renal con DMSA: lesiones bilaterales del parénquima renal.	102
Figura 32.-Clasificación anatómica del reflujo	105
Figura 33.- Reflujo vesicoureteral pasivo con acomodación vesical disminuida asociada a DNTUI tipo Neurona Motora Superior Medular Caudal	107
Figura 34.- Reflujo vesicoureteral activo involuntario por hiperactividad neurógena del detrusor asociado a DNTUI tipo Neurona Motora Superior Medular Rostral y Caudal	108
Figura 35.- Reflujo vesicoureteral por prensa abdominal del detrusor asociado a DNTUI tipo Neurona Motora Inferior.	108

FIGURAS

Figura 36.- Reflujo vesicoureteral pasivo evolucionado asociado a distintos tipos de DNTUI	109
Figura 37.- El eje del cistoscopio sigue la dirección del trayecto intramural del uréter	124
Figura 38.- La aguja penetra en la mucosa vesical 2 o 3 mm por debajo del orificio ureteral. El cirujano controla de forma visual la elevación y el cierre del orificio.	124
Figura 39.- Relación entre el tiempo de evolución de la lesión medular y el resultado del tratamiento endoscópico.	129
Figura 40.- Relación entre el número de intervenciones y el resultado del tratamiento endoscópico.....	130
Figura 41.- Relación entre la edad y el resultado del tratamiento endoscópico.....	131
Figura 42.- Relación entre el sexo y el resultado del tratamiento endoscópico.....	132
Figura 43.- Relación entre el material utilizado y el resultado del tratamiento endoscópico.	133
Figura 44.- Relación entre la bilateralidad del reflujo y el resultado del tratamiento endoscópico.....	134
Figura 45.- Relación entre grado del reflujo y resultado del tratamiento endoscópico.	135
Figura 46.- Inyección endoscópica de sustancia obliterante.....	143
Figura 47.- Modificaciones técnicas de la inyección de sustancia obliterante	144
Figura 48.- Curva de aprendizaje de la inyección endoscópica.....	145

ABREVIATURAS

CV	Enfermedades cerebrovasculares
CVF	Capacidad vesical funcional
DDEP	Disinergia detrusor-esfínter periuretral
DE	Disinergia del esfínter periuretral
DE	Disinergia del esfínter periuretral.
DMSA	Gammagrafía con ácido dimercapto-succínico
DNTUI	Disfunción neurógena del tracto urinario inferior
FDA	Drug and Food Administration de Estados Unidos
HD	Hiperactividad del detrusor.
HN	Hiperactividad neurógena
HNO	Hiperactividad neurógena del detrusor
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
ICS	International Continence Society
IE	Incontinencia urinaria de esfuerzo
IR	Insuficiencia renal
IRT	Insuficiencia renal terminal
IU	Incontinencia urinaria
LES	Lupus eritematoso sistémico
OR	Odds Ratio
ORL	Otorrinolaringología

ABREVIATURAS

Pllen	Presión de llenado
Pmax	Presión máxima miccional del detrusor
PoQmax	Potencia contráctil del detrusor medida por el parámetro potencia a flujo máximo
PTFE	Politetrafluoroetileno.
RR	Riesgo relativo
RVU	Reflujo Vesico Ureteral
TEP	Tomografía por emisión de positrones
TUI	Tracto urinario inferior
UPU	Unión piel ureteral
URA	Urethral resistance average (Resistencia uretral medida)
UUV	Unión uretero vesical
UVU	Unión vesico ureteral
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana.

RESUMEN

Introducción.

Entre las complicaciones de la lesión medular se encuentra el reflujo vesicoureteral (RVU). Su incidencia es variable, pudiendo llegar al 12% de los pacientes con lesiones medulares agudas. El RVU origina una nefropatía por reflujo, que junto con otras causas desemboca en la insuficiencia renal en estos pacientes. Además el RVU aumenta la probabilidad de pielonefritis aguda y sepsis urinaria. Por ello su tratamiento es fundamental.

En el tratamiento del RVU en pacientes con disfunción neurógena del tracto urinario inferior (DNTUI) es preciso distinguir el reflujo primario del secundario ocasionado por una alteración del tracto urinario inferior. La principal causa de RVU secundario es la hiperactividad neurógena del detrusor (HN) con disinergia del esfínter periuretral (DE) que se trata con anticolinérgicos. Sin embargo, cuando existe una alteración anatómica del meato ureteral es preciso corregirla mediante cirugía.

La corrección de la incompetencia del meato uretral se realiza actualmente mediante la inyección endoscópica de sustancias que ocluyen el meato. Su utilización en el tratamiento del RVU infantil es una práctica habitual.

También se ha utilizado en el tratamiento del RVU en pacientes con DNTUI con buenos resultados. Sin embargo, en un porcentaje variable de casos esta técnica fracasa. El objetivo de nuestro trabajo es realizar un estudio sobre los factores pronósticos del tratamiento endoscópico del RVU en pacientes de ambos sexos con lesión medular, teniendo en cuenta que muchos de estos pacientes presentan alteraciones funcionales del tracto urinario inferior (TUI), que pueden influir en el resultado. Por ello consideramos importante el estudio videourodinámico.

Material y métodos

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de pacientes de ambos sexos con lesión medular diagnosticados de RVU tributario de tratamiento endoscópico mediante sustancia obliterante. Los criterios de inclusión fueron la demostración videourodinámica de un RVU y la existencia de una lesión medular estable. Los criterios de exclusión fueron la no indicación quirúrgica del reflujo, por tratarse de un reflujo secundario a HN, que fue tratado con anticolinérgicos o que el paciente no deseara someterse a una intervención quirúrgica.

Para calcular el tamaño de la muestra nos basamos en el estudio de Yucel et al.. Consideramos un porcentaje de curación del reflujo de un 68% y valoramos como clínicamente significativa una diferencia respecto de ese porcentaje del 27%, asumiendo un error alfa del 5% y una potencia estadística del 80%; el tamaño de la muestra calculado fue de 59 pacientes.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a una historia clínica en donde se determinó el nivel y grado de la lesión medular y su tiempo de evolución, y posteriormente a un estudio videourodinámico con un polígrafo modelo Solar (MMS, Enschede, Holanda), de acuerdo con las especificaciones de la ICS y los protocolos de la GUP. En síntesis, los pacientes fueron colocados en posición supina y se procedió al llenado vesical a través de un catéter número 8-French de doble vía insertado transuretralmente, con contraste radiológico a temperatura ambiente y a una velocidad de 30 ml/s. La presión abdominal se registró mediante un catéter con balón transrectal. La fase de llenado finalizó cuando se produjo una contracción involuntaria del detrusor (HN). Mediante un equipo de radioscopia General Electric (USA) modelo OEC Fluorostar,

conectado electrónicamente al polígrafo, se tomaron imágenes de vídeo secuenciales durante la fase de llenado y continuas durante toda la fase miccional.

En este estudio se determinaron los siguientes parámetros: capacidad vesical funcional (CVF), presencia de HD, incontinencia urinaria de esfuerzo (IE), presión de llenado (Pllen), presión máxima miccional del detrusor (Pmax), resistencia uretral medida por el parámetro URA y potencia contráctil del detrusor medida por el parámetro potencia a flujo máximo (PoQmax). Además se determinó el grado y localización del RVU. El grado de reflujo fue establecido de acuerdo con la clasificación internacional.

Desde junio de 2008 hasta noviembre de 2011 se intervinieron un total de total de 76 pacientes de edad media 48,9 años (desviación típica: 14, 4 años, intervalo entre 13 y 75 años). La distribución por sexo fue de 60 varones (79%) y 16 mujeres (21%).

La intervención consistió en la inyección endoscópica submeatal de sustancia obliterante uni o bilateral en la posición de las 6:00 h, hasta conseguir la oclusión del meato dilatado. Se utilizó copolímero de dextranómero en ácido hialurónico (Deflux®) en 62 casos (82%) y polidimetilsiloxano (Macroplastique ®) en 14 (18%). En 9 casos (12%) la inyección se realizó por segunda vez. En todos los casos se comprobó ecográficamente la ausencia de obstrucción del tracto urinario superior postinyección del meato ureteral.

Los pacientes se sometieron a un segundo estudio videourodinámico a los 7,32 meses de la cirugía (desviación típica: 6,28 meses). En este segundo estudio se determinó la curación o persistencia del reflujo. Se consideró curación del reflujo cuando no se demostró su presencia en ninguna de las unidades renales. En caso contrario se consideró persistencia del reflujo.

Los resultados fueron almacenados en una base de datos ACCES® y exportados al programa estadístico SPSS® para su análisis. El análisis estadístico se realizó mediante la

aplicación del test exacto de Fisher a las variables dicotómicas y la prueba de comparación de medias de la «t» de Student a las variables paramétricas. El nivel de significación se fijó en el 95% bilateral.

Resultados

Estadística descriptiva

El nivel de la lesión de la médula espinal de los pacientes fue: cervical en 21 casos (28%), torácica en 49 casos (64%) y lumbar en 6 casos 8%.

El tiempo de evolución de la lesión medular fue de 179 meses (desviación típica: 138,5 meses). La resolución del reflujo se consiguió en 46 casos (61%).

Estadística inferencial

La edad media de los pacientes que se curaron del reflujo fue de 45,8 años (desviación típica: 13,9 años), la edad media de los pacientes que no se curaron del reflujo fue de 53,0 años (desviación típica: 13,9 años). Las diferencias fueron significativas ($p = 0,033$). El porcentaje de varones curados fue del 58% (35 casos) y el de mujeres del 69% (11 casos). Las diferencias no fueron significativas.

La edad media de los pacientes con reflujo unilateral fue de 45,2 años (desviación típica: 14,9 años), la edad media de los pacientes con reflujo bilateral fue de 53,2 años (desviación típica: 12,8 años). Las diferencias fueron significativas ($p = 0,015$).

Los pacientes tratados con ácido hialurónico se curaron en el 63% de los casos (39 pacientes), los tratados con polidimetilsiloxano se curaron en el 50% de los casos (7 pacientes).

Las diferencias no fueron significativas. Los pacientes reintervenidos de reflujo se curaron en el 44% de los casos (4 pacientes), los pacientes intervenidos por primera vez se curaron en el 63% de los casos (42 pacientes). Las diferencias no fueron significativas. La antigüedad de la lesión de los pacientes que se curaron fue de 174,08 meses (desviación típica: 144,11 meses), la antigüedad de la lesión de los pacientes que no se curaron fue de 192,97 meses (desviación típica: 129,86 meses). Las diferencias no fueron significativas ($p = 0,568$).

El porcentaje de pacientes con reflujo unilateral que se curó fue del 73% (30 pacientes). El porcentaje de pacientes con reflujo bilateral que se curó fue del 46% (16 pacientes).

Las diferencias fueron significativas ($p = 0,019$). El riesgo relativo (RR) de persistencia de reflujo cuando es bilateral respecto del unilateral fue de 2,02 veces más.

El porcentaje de pacientes con reflujo grado 1 que se curaron fue del 82% (18 pacientes), y el porcentaje de pacientes con reflujo de grado superior que se curaron fue del 52% (28 pacientes). Las diferencias fueron significativas ($p = 0,020$). El RR de persistencia del reflujo en pacientes con grado superior respecto de los que tenían un reflujo grado 1 fue de 2,64 veces más. La comparación de los parámetros urodinámicos se muestra en la tabla 4. El RR de persistencia del reflujo en pacientes con HD frente a los que no tenían hiperactividad fue 2,82 veces más. El RR de persistencia del reflujo en pacientes sin IUE respecto de los que la presentaban fue 2,79 veces más.

Discusión

En el estudio la inyección endoscópica de sustancia obliterante solucionó el reflujo en el 61% de los casos; en otras series el porcentaje de éxitos en adultos varía entre el 53% y el 93%.

El grado de reflujo constituye uno de los factores pronósticos más contrastados, tanto en niños como en adultos. En nuestro estudio el RR de persistencia del reflujo fue 2,64 veces mayor en RVU de alto grado.

Relacionado con el grado del reflujo se encuentra su bilateralidad. El grado de RVU fue mayor en los reflujos bilaterales que en los unilaterales, lo que explica el peor pronóstico de la bilateralidad.

La edad también demostró ser un factor pronóstico. La edad media de los pacientes curados fue significativamente menor. Ponce et al. también encuentran que los pacientes más jóvenes tienen mayor porcentaje de curación con tratamiento conservador. Esta variable demostró en nuestro estudio estar relacionada con la bilateralidad del reflujo (menos frecuente en pacientes más jóvenes). Sin embargo, la antigüedad de la lesión no influyó en el resultado del tratamiento, por lo que cabe suponer que la influencia de la edad tiene que ver más con los procesos propios del envejecimiento que con los efectos en el tiempo de la lesión medular.

El tipo de sustancia empleada (ácido hialurónico o polidimetilsiloxano) no demostró tener una influencia significativa en el resultado. Sin embargo, Moore et al. describen un mayor porcentaje de éxitos con el polydimethylsiloxane que con el ácido hialurónico. No obstante, la falta de un ensayo clínico aleatorio impide extraer conclusiones válidas.

En el estudio los pacientes intervenidos por segunda vez mostraron un menor porcentaje de curaciones (44%) que los intervenidos por primera vez (63%), aunque las

diferencias no fueron significativas. Otros autores como Arce et al., también refieren un menor porcentaje de curación en los pacientes intervenidos por segunda vez (50 frente a 69%), aunque sin diferencias significativas debido al pequeño tamaño de la muestra (26 pacientes).

El estudio de las alteraciones funcionales del TUI asociadas al reflujo es fundamental para distinguir entre el reflujo primario y secundario, y por lo tanto para la indicación terapéutica. Este diagnóstico solo se consigue mediante el estudio videourodinámico, mientras que la cistografía miccional solo permite la detección del reflujo.

Solo se trató el RVU que tenía lugar sin asociarse a HN, mientras que si el reflujo se producía asociado a HD, lo tratamos con anticolinérgicos. También tratamos endoscópicamente el reflujo asociado a HD si este tenía lugar antes de aparecer la contracción involuntaria.

Este tipo de reflujo es considerado por Salinas et al. reflujo pasivo evolucionado, ya que en un primer momento fue un reflujo secundario a HN, pero con el tiempo ha dado lugar a una lesión anatómica del meato, comportándose como un reflujo primario.

En condiciones normales la presión de la unión vesicoureteral (UVU) es superior a la presión vesical, tanto durante la fase de llenado como durante la micción. El RVU se origina porque la presión vesical es superior a la presión de la UVU. Este cambio del gradiente de presión puede producirse en la DNTUI por una lesión de la innervación ureteral o una obstrucción funcional del TUI en el caso de la HN asociada a DE. La importancia de la HD per se en la inducción y el mantenimiento del reflujo no ha sido investigada. En nuestro estudio comprobamos que los pacientes con HD tenían un peor pronóstico que aquellos pacientes con arreflexia (la probabilidad de persistencia del reflujo fue de 2,82

veces más), a pesar de tratarse en todos los casos de un reflujo que aparecía antes de la contracción involuntaria (reflujo pasivo evolucionado)⁹. Arce et al.¹⁷ también obtienen peores resultados en pacientes con hiperactividad del detrusor neurógena o idiopática.

Haferkamp et al. obtienen malos resultados postoperatorios a largo plazo (8 años) en un grupo de pacientes con mielomeningocele y arreflexia vesical. Sin embargo, los pacientes tenían una presión del detrusor de llenado (28 cm H₂O) considerablemente más elevada que en nuestra serie (8,30 cm H₂O).

Por otra parte, el resultado del tratamiento fue independiente de la capacidad vesical, es decir, en el caso de aparecer posteriormente hiperactividad el resultado era independiente de la capacidad a la que aparecía esa hiperactividad. La potencia del detrusor medida por el parámetro PoQmax sí demostró tener importancia pronóstica, siendo mayor en los pacientes en los que persistió el reflujo. Los pacientes con mayor potencia contráctil desarrollan una mayor presión durante la contracción, lo que favorece el reflujo.

Por el contrario, la presencia de IUE ha demostrado ser un factor de buen pronóstico respecto a la curación del reflujo. En nuestro estudio los pacientes sin IUE tenían un RR de persistencia del reflujo 2,79 veces mayor. La acción protectora de la IUE se explica porque disminuye el gradiente de presión uretral, manteniendo el gradiente de presión de la UVU, por lo que al elevarse la presión intravesical la orina fluirá a través de la uretra, evitando de este modo el reflujo.

Por último, llama la atención que el valor de la resistencia uretral medida mediante el parámetro URA fuera menor en los pacientes con persistencia del reflujo. La mayor resistencia uretral aumenta la presión durante la micción favoreciendo el reflujo. Sin embargo en nuestra serie, al tratarse de pacientes en los que el reflujo aparecía durante el llenado vesical, esta relación causa-efecto no se cumple.

Shafik describe una relación entre el comportamiento de la UVU y el mecanismo esfinteriano uretral al compartir la inervación. De esta forma, una alteración de la resistencia uretral traduciría una lesión del mecanismo valvular ureteral. Además, uno de los factores que influyen en el fracaso de la cirugía endoscópica del reflujo es el grado de incompetencia del meato.

Conclusiones

Los factores pronósticos que influyen en el resultado del tratamiento endoscópico del RVU en pacientes con DNTUI corresponden tanto a factores anatómicos (como el grado del reflujo y su bilateralidad) como a factores funcionales (HD e IUE).

SUMMARY

Introduction

Cronic spinal cord injury (CSCI) causes neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLUTD) in a high percentage of cases. A frequent complication of neurogenic lower urinary tract dysfunction is vesicoureteral reflux (VUR).

VUR is classified into primary and secondary, according to its ethiology. Primary reflux is ascribed to a primary insufficiency of the ureterovesical junction valve mechanism while secondary reflux is ascribed to functional lower urinary tract anomalies. Treatment of primary reflux is based on the recreation of the normal ureterovesical valve function. The treatment of secondary reflux is directed towards a normalization of the lower urinary tract function.

VUR associated with NLUTD is caused by an increase in bladder pressure due to low bladder compliance or neurogenic detrusor overactivity (NDO) associated with detrusor external sphincter dyssynergia (DESD). The EAU Guidelines on NLUTD state that VUR should be managed by lowering intravesical pressure. If reflux persists then surgical interventions using bulking agents or ureteral reimplantation should be considered.

It is considered that primary and secondary VUR are exclusive. However Salinas et al, believe that in long evolutioned secondary VUR is possible that the antireflux mechanism was damaged, and therefore the reflux become “primary”. It would be the called "progressed passive vesicoureteral reflux ".

In some patients with VUR and NLUTD it was observed that VUR is not simultaneous to involuntary detrusor contraction (and therefore before the bladder pressure increases). This reflux would be initially secondary to the NDO but over time resulted in anatomical injury of the ureterovesical junction valve mechanism and thus behaved as a

“primary reflux”. The EAU Guidelines do not indicate how to manage this type of reflux. But because occurring with non simultaneous involuntary detrusor contraction at low pressure it follows that must be treated by surgery.

The aim of our study is to test this hypothesis, analyzing whether VUR with non simultaneous detrusor contraction (progressed passive reflux) shows a similar cure rate that the VUR without low compliance or NDO, in patients with spinal cord injury, and controlling other factors that influence endoscopic treatment of VUR.

Material and Methods

A retrospective longitudinal study was conducted in a cohort of patients of both sexes with spinal cord injury who were diagnosed with VUR amenable to endoscopic treatment by a bulking agent. The inclusion criteria were the videourodynamic (VU) demonstration of VUR and the existence of a chronic spinal cord injury. Grade I reflux was treated when associated with febrile urinary infection or renal scarring. Exclusion criteria were the non-surgical indication due to the reflux occurring simultaneously with an involuntary detrusor contraction (secondary to NDO), is associated with low detrusor compliance or the unwillingness of the patient to undergo surgery. VUR Secondary to NDO was managed only with anticholinergics and clean intermittent catheterization (CIC). But in those cases when VUR was not simultaneous with an involuntary detrusor contraction (progressed passive reflux), we performed the endoscopic technique while maintaining anticholinergic and CIC treatment.

The ethical committee of the National Hospital of Paraplegics in Toledo (Spain), approved this protocol and all patients agreed and signed an informed consent. The sample size was calculated taking into account the data of Yucel et al. To detect a total healing rate

of 68% and a difference of 27% between groups with an alpha error probability of 5% a statistical power of 80%, and assuming a 10 % of patient loss, a total sample size of at least 65 subjects is required.

Initially, a clinical history was performed in which the level, severity and time of evolution of the CSCI were determined. Subsequently, patients were subjected to VU with a Solar model polygraph (MMS, Enschede, The Netherlands), according to the specifications of the ICS (International Continence Society) and the GUP (Good Urodynamics Practice) protocols. Video sequences were taken during the filling and the voiding phases with an OEC Fluorostar model (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). According to ICS standardization, the following parameters were determined from VU studies: cystometric capacity, presence of NDO, urodynamic stress urinary incontinence (SUI), detrusor pressure at cystometric capacity and maximum voiding pressure of the detrusor. The extent and location of the VUR were defined, and its grade was established according to the international classification.

The sample size was 76 patients treated from June 2008 to November 2011. The mean age was 48.9 ± 14.4 years (mean \pm standard deviation,) with a minimum and maximum of 13 and 75 years old. Gender distribution was 60 males (79 %) and 16 females (21 %).

The procedure consisted in an endoscopic, submeatal injection of a bulking agent uni or bilaterally at the 6 o'clock position until occlusion of the dilated meatus was achieved. A dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux ®) was used in 62 cases (82 %), and polydimethylsiloxane (Macroplastique ®) in the remaining 14 (18 %). A second injection was performed in 9 cases (12%). The absence of upper urinary tract obstruction after the injection of the ureteral meatus was confirmed ultrasonographically.

All patients underwent a second urodynamic study at 22 ± 11.4 months after the procedure with the aim of assessing VUR evolution. We considered that cure occurred when absence of reflux within the upper urinary tract was established. Otherwise, its presence indicated reflux persistence.

Results were stored in the ACCES® database and exported to SPSS® for analysis. Statistical analysis was performed using Fisher's exact test for dichotomous variables and paired Student's t test to compare the mean of parametric variables. Additionally, we performed a multivariate analysis in order to determine the risk factors that independently influenced the likelihood of healing the reflux, using a stepwise logistic regression model. The significance level was set at 95 % bilaterally. Data are presented as the mean \pm standard deviation.

Results

Descriptive statistics

The level of spinal cord injury of the patients was: cervical in 21 cases (28%), thoracic in 49 cases (64%) and lumbar in 6 cases (8%). The first endoscopic surgery for VUR was performed at 179 ± 138.5 months after CSCI.

Resolution of the reflux was achieved in 46 cases (61%).

Inferential statistics

The time of evolution of CSCI did not influence the rate of endoscopic treatment success, neither we were able to detect differences between patients who needed a second surgery and those who underwent a single procedure. The recurrence rate was 37% for patients undergoing a first intervention, and 50% for patients undergoing a second

operation. However, the cured patients were significantly ($p = 0.033$) younger than the non-cured patients (45.8 ± 13.9 years o. vs. 53.0 ± 13.9 years o. respectively). Although a trend was observed for a higher rate of cure in women compared to men (69 % vs. 58 %) and for a higher efficacy of hyaluronic acid compared to polydimethylsiloxane (63 % vs. 50 %), these observations did not reach statistical significance.

On the other hand, the percentage of patients with unilateral reflux that were cured was significantly higher than that of patients with bilateral reflux (73 % vs. 46 %; $p = 0.019$); with the Odds Ratio (OR) of persistent bilateral reflux being 3.24 times the ratio of persistent unilateral reflux. The percentage of cure was likewise greater for patients with grade 1 reflux in comparison to patients with a higher grade of reflux (82 % vs. 52 %; $p = 0.020$); yielding an OR of reflux persistence 4.18 times greater in the higher-grades of reflux relative to grade 1.

The OR of reflux persistence in patients with NDO was 4.57 times greater than that of patients without NDO. The variables that independently influenced the cure of the reflux were the presence of NDO, and the reflux grade.

Discussion

In our study, the endoscopic injection of bulking agents resolved the VUR in 61 % of patients with CSCI. In the univariate analysis, the predictive factors influencing the result of the endoscopic treatment of VUR in patients with CSCI were the age of patients, the presence of SUI, NDO, bilaterality and grade. However, in the multivariate analysis only the degree of reflux and NDO were independent factors.

The aim of our study is to test if the VUR which appears with non simultaneous detrusor contraction (progressed passive reflux) behaved as a primary reflux associated

with non-dysfunction of lower urinary tract and therefore should be treated endoscopically. In this study, we have shown that the existence of NDO is a prognostic factor for poor resolution of VUR by endoscopic treatment in patients with CSCI. These data have supported us to reject the above hypothesis.

The follow-up of our patients is 22 months on average. In other series the follow-up ranges from three months to five years. The follow-up time is considered long term when exceeds a period of 16 months. Among the limitations of our study is the fact that we have not performed a survival analysis since the cohort of patients entered the study at different periods. Thus, although in most studies this statistical technique is not used, follow-up time of patients is not homogeneous.

We have not analyzed relevant variables in monitoring these patients such as the rate of lower urinary tract infection or kidney function. This is justified because the aim of our work is neither to study the effect of endoscopic treatment of reflux on renal function itself, nor to address the treatment of patients with reflux with low bladder compliance, or with reflux simultaneous with an involuntary detrusor contraction. We also don't examine whether there were changes in urodynamic patterns after endoscopic treatment for the same reason above.

In other studies, the percentage of success in adults treated with endoscopic injection varied between 53% and 93%. The degree of reflux is one of the most significant predictive factors for VUR outcome after endoscopic treatment in both children and adults. In our study, the OR of reflux persistence was 4.18 times greater in high-grade VUR (reflux higher than grade I). The grade of reflux has proved to be an independent risk factor in multivariate analysis. Possible explanations are that the higher grades of reflux make more

difficult to find the ureteral meatus or that these patients may have a wider ureteral meatus thus reducing the success of the surgical procedure.

Age has also shown to be a predictive factor. In our series, the mean age of the patients who healed was significantly lower than those who did not. Younger patients likewise had a higher healing percentage with conservative treatment. In our study, this variable was not an independent risk factor; hence, the influence of age in the success of the treatment may be explained by a lower prevalence of NDO, and lesser reflux grade in younger patients.

The presence of SUI has proven to be a good predictive factor in relation to the resolution of the reflux. In our study, patients without SUI had an OR of persistent reflux that was 4.35 times higher in univariate analysis. However, multivariate analysis showed that this is not an independent factor.

Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in patients with detrusor overactivity associated without lower urinary tract obstruction is controversial. In children, Kraft et al compare the outcome of endoscopic treatment in 13 children without detrusor overactivity (DO) who underwent medical treatment with 28 children in whom overactivity persisted despite treatment and find that the cure rate of both groups followed for 1-5 years, was better in the group of patients with persistent DO (86%) than in those without DO (77%). Willemsen and Nijman also believe that detrusor overactivity does not imply a worse outcome of surgical treatment of VUR in children.

However, in patients with neurogenic detrusor overactivity this dysfunction implies a worse prognosis. Thus, in children with myelomeningocele and RVU associated with neurogenic detrusor overactivity, Yokoyama et al found that only 12.5% of the VUR remained cured at mean follow-up of 5.1 years, while in adults with neurogenic

dysfunction, Polackwich et al showed that the percentage of vesicoureteral reflux cure at 12 months is 50% but this percentage decreases to 35% within four years.

Albeit neurogenic detrusor overactivity without outlet obstruction is not considered a risk factor for vesicoureteral reflux, isolated detrusor overactivity without bladder outlet obstruction may be a maintenance factor once reflux has occurred and even after outlet obstruction has been resolved. Burgdoerfer and Bohatyrewicz note that in some cases the reflux persists despite surgical treatment of outlet obstruction by sphincterotomy and consider that the result depends on the capacity of ureterovesical junction for anatomical recovery. This also could explain the type of progressed passive reflux.

Conclusions

The failure rate of endoscopic treatment was high in patients with NDO, even though the reflux was not simultaneous with an involuntary detrusor contraction, and therefore these patients should have NDO eradicated before doing any anti-reflux procedures.

INTRODUCCIÓN

1 Introducción

1.1 *Función del Tracto Urinario*

El tracto urinario es el órgano encargado de eliminar del organismo las sustancias tóxicas hidrosolubles. Desde el punto de vista funcional se puede dividir en dos partes: Tracto Urinario Superior (encargado de producir y conducir la orina), formado por los riñones y los uréteres, y el Tracto Urinario Inferior (encargado de almacenar y expeler la orina al exterior), formado por la vejiga y la uretra y con la participación funcional de los músculos del suelo pélvico.

1.1.1 Función del Tracto Urinario Superior

1.1.1.1 Transporte de orina

La orina filtrada por las nefronas es drenada desde los túbulos colectores situados en las pirámides renales hasta los cálices menores que desembocan en los cálices mayores y éstos a su vez en la pelvis renal, desde donde se elimina al uréter.

La orina progresa hacia el tracto urinario inferior debido a las contracciones peristálticas de la musculatura del tracto urinario superior. Aunque las contracciones de las fibras musculares lisas son autónomas, existen unos marcapasos que sincronizan esas contracciones. Estos marcapasos se localizan en los cálices renales.

El valor de la presión de la pelvis renal en reposo oscila entre 0 y 5 cm H₂O. Conforme la pelvis renal se llena de orina se produce un aumento de la presión hidrostática

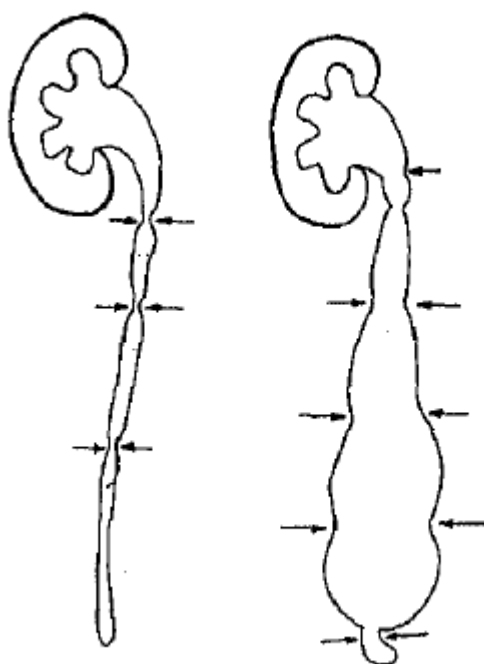
1.1 FUNCIÓN DEL TRACTO URINARIO

que origina el drenaje de orina hacia el uréter y junto con las contracciones peristálticas la presión intraluminal se incrementa entre 20 y 60 cm H₂O¹.

Una estructura importante en el transporte de orina es la unión pieloureteral (UPU). Durante el peristaltismo normal la UPU está cerrada evitando la transmisión retrógrada de presión desde el uréter a los cálices renales, ya que durante la contracción ureteral se produce un aumento de presión que supera ampliamente el valor basal en la pelvis. Cuando el flujo urinario se incrementa, se activa el mecanismo peristáltico calicial desapareciendo el bloqueo de la UPU y permitiendo su continuación con la peristalsis ureteral.

En el uréter se generan ondas peristálticas que cierran completamente la luz ureteral, lo que forma un bolo de orina que progresa hasta la vejiga. Sin embargo si la diuresis es muy alta, las paredes ureterales no llegan a coaptar y se forma una columna continua de fluido.

Figura 1.- Mecanismo de transporte urinario en el uréter.



La onda peristáltica empuja al bolus de orina ocluyendo la pared ureteral. Si aumenta la presión retrógrada, la onda peristáltica es incapaz de ocluir la pared ureteral, desapareciendo esa onda y originándose una columna continua de fluido.

El uréter desemboca en la vejiga a nivel de la unión urétero-vesical (UUV) formada por un trayecto intramural de aproximadamente 5 mm, otro submucoso de 10 mm y el meato ureteral que varía en tamaño, forma y localización.

La peristalsis es una propiedad intrínseca muscular que no requiere de ningún estímulo nervioso. Sin embargo, la estimulación neurógena puede modular la respuesta muscular. El músculo ureteral es de tipo sincitial lo que significa que no existe una clara unión neuromuscular por lo que el neurotransmisor se difunde pasivamente de una célula a otra. La activación de los neuroreceptores muscarínicos (M2, M3 y M5) origina contracción de la musculatura ureteral principalmente a nivel del uréter intravesical.

Sin embargo, la principal innervación del uréter es adrenérgica. Se han descrito neuroreceptores alfa y beta adrenérgicos. La activación de los receptores alfa-adrenérgicos origina la contracción del músculo liso pero por una vía metabólica diferente a la estimulación colinérgica. Por el contrario, la estimulación de los receptores beta-adrenérgicos origina relajación de la musculatura lisa².

Para que el bolo de orina pase a través de la UUV hasta la vejiga, la presión intraluminal debe ser superior a la vesical.

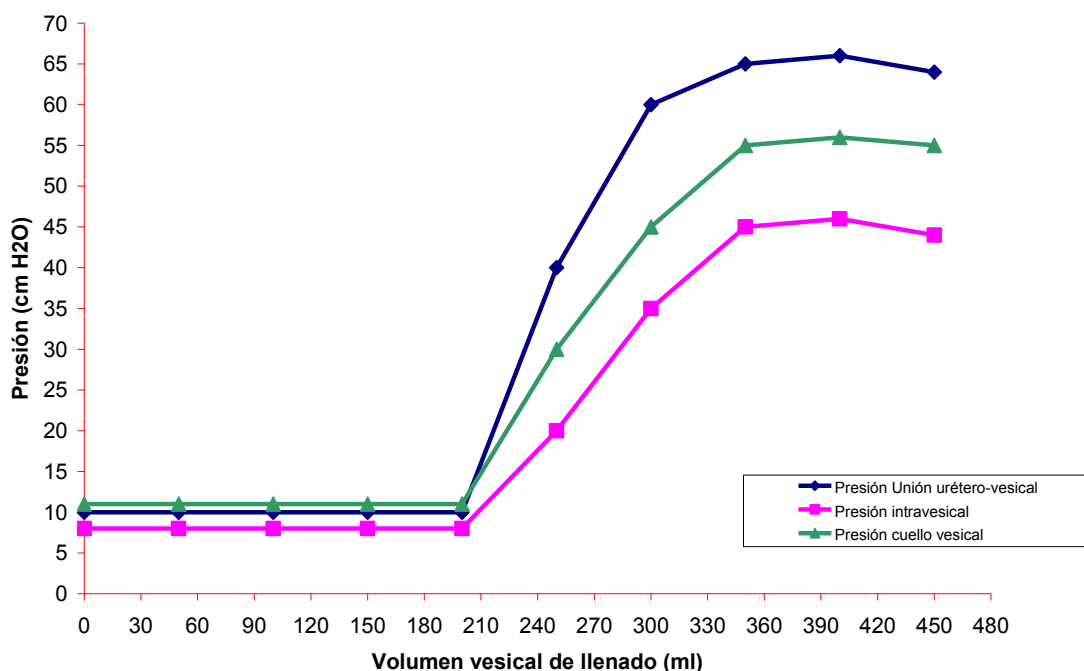
1.1.1.2 Mecanismo antirreflujo

La orina se transporta desde la pelvis renal hasta la vejiga mediante el mecanismo activo de peristalsis ureteral descrito anteriormente. Este mecanismo mantiene un gradiente de presión positiva en el uréter lo que evita el reflujo de orina. La presión de la unión

1.1 FUNCIÓN DEL TRACTO URINARIO

urétero-vesical se mantiene entre 9 y 10 cm H₂O hasta volúmenes vesicales de 200 ml, mientras que la presión intravesical se conserva en cifras inferiores. Cuando el volumen vesical supera los 250 ml hay un incremento tanto de la presión en la UVU, en la vejiga y en el cuello vesical, permaneciendo los gradientes de presión siempre mayores tanto en la UVU como en el cuello vesical, evitando de esta manera tanto el reflujo como la incontinencia urinaria. Estos gradientes se mantienen hasta la fase miccional. En la micción descende la presión del cuello vesical pero se incrementan tanto la presión vesical como en la UVU³.

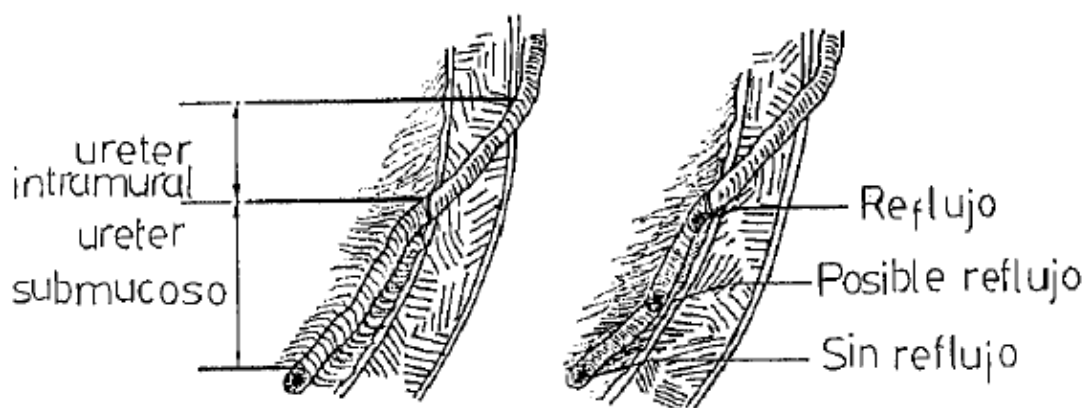
Figura 2.- Respuesta de la presión en la unión vesico-ureteral, cuello vesical y vejiga al incremento de volumen.



El recorrido del uréter en el interior de la vejiga es oblicuo formando un trayecto submucoso rodeado de músculo liso que forma el anillo de Waldeyer. Esta disposición anatómica supone la existencia de un mecanismo valvular pasivo debido a la compresión que sobre el uréter ejercen esas estructuras. La importancia del componente pasivo sobre el

reflujo ha sido puesta en evidencia experimentalmente ya que la destrucción del trayecto submucoso origina reflujo vesicoureteral⁴.

Figura 3.- Anatomía de la unión uretero-vesical.



La porción intravesical del uréter se compone de un segmento intrmural y otro submucoso. Si se acorta la longitud del segmento submucoso se origina reflujo vesicoureteral

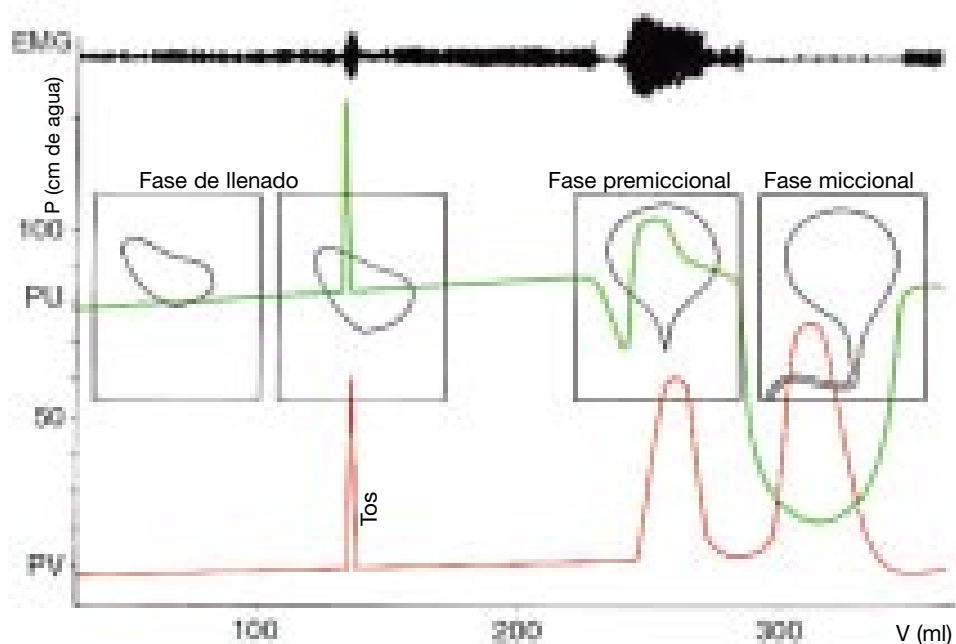
Sin embargo, es una cuestión sobre la que existe controversia: si estos incrementos de presión son pasivos o existe algún reflejo que los origina. Shafik³, comprueba que los incrementos de presión en la UUV y en el cuello vesical están abolidos si se anestesia la UUV y el cuello vesical por lo que concluye que se trata de reflejos neurológicos.

1.1.2 Función del Tracto Urinario Inferior

La función del Tracto Urinario Inferior (TUI), se puede dividir en dos fases: fase de llenado y fase miccional. Durante la fase de llenado se acumula progresivamente la orina procedente de los riñones. Durante la fase miccional se expulsa la exterior la orina acumulada. Algunos autores consideran también una fase premiccional y postmiccional.

La vejiga tarda horas en llenarse y segundos en vaciarse. Durante las dos fases, las presiones en la vejiga y en la uretra evolucionan en sentido inverso (figura. 4).

Figura 4.- Modificaciones morfológicas y evolución de los parámetros urodinámicos durante las fases de llenado, premiccional y miccional



EMG: electromiograma del esfínter estriado uretral. PU: presión uretral. PV: presión vesical.

La vejiga es un órgano hueco situado en la región pélvica por debajo de la cavidad abdominal. La presión intravesical se debe al efecto de tres componentes: la presión debida al peso de la orina o presión hidrostática, la presión debida a la tensión de la pared vesical

(que sigue la Ley de Laplace) y la presión debida al peso del contenido abdominal o presión intraabdominal (figura 5)⁵. Las dos últimas presiones siguen el teorema de Pascal, por lo que se transmiten por igual a todos los puntos de la vejiga. Únicamente la presión hidrostática es diferente según la altura del punto vesical (Figura 6)

Figura 5.- Componentes de la presión vesical

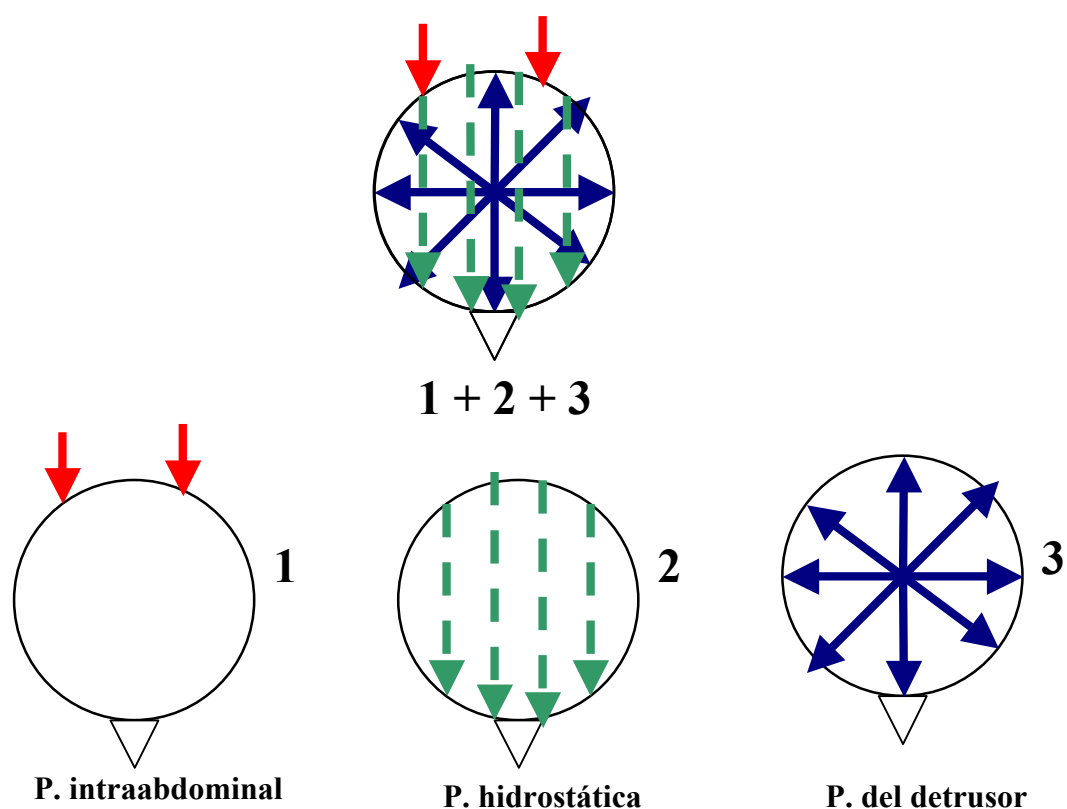
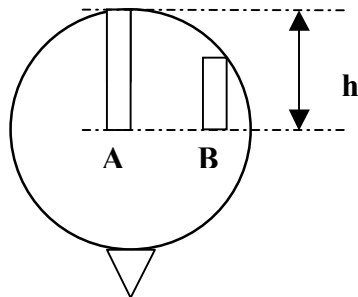


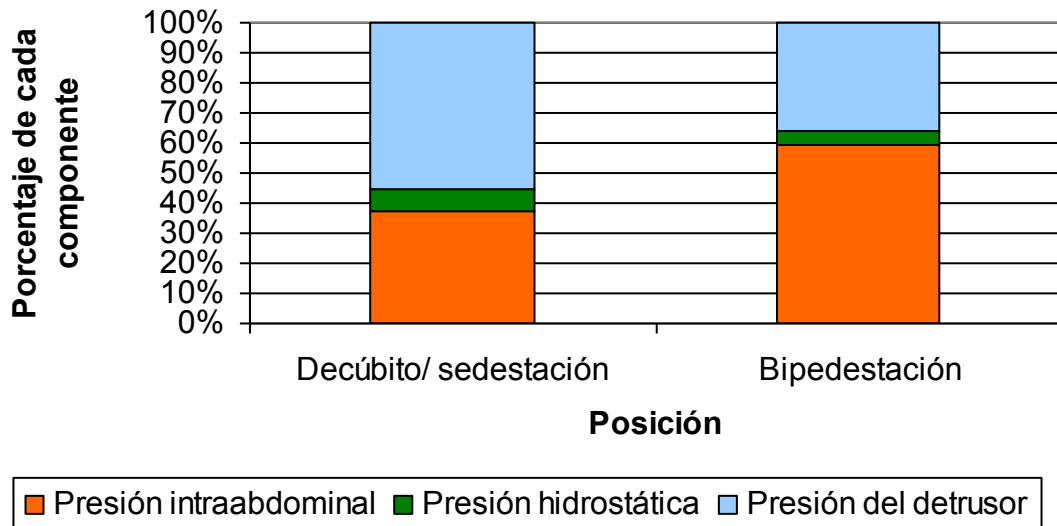
Figura 6.- Efecto de la presión hidrostática.



La presión hidrostática depende de la distancia a la superficie del fluido (h), y no de la columna de fluido que soporta. A y B tienen la misma presión hidrostática a pesar de que A soporta mas columna de fluido que B

La presión vesical siempre es positiva debido al peso de las vísceras abdominales. Este peso depende de la posición del paciente (hasta 20 cm H₂O en decúbito y sedestación y hasta 50 cm H₂O en bipedestación)⁶. El incremento de presión debido al componente hidrostático es muy pequeño (aproximadamente 4 cm H₂O a una capacidad de 300 ml), por lo que el incremento de presión producido en la vejiga durante el llenado se debe principalmente al estiramiento de la pared del detrusor. Debido a las propiedades viscoelásticas de la pared vesical este componente también es pequeño (se considera normal una presión inferior a 30 cm H₂O, para una capacidad de 300 ml)⁷ (figura 7).

Figura 7.- Participación de cada componente en la presión vesical



Durante el llenado vesical la contracción del detrusor está inhibida por una serie de reflejos neurológicos, lo que contribuye a mantener la presión vesical baja.

La uretra es un conducto virtual que permanece cerrado durante el llenado que se traduce en una presión uretral de reposo. Esta presión uretral es el resultado de varios factores⁸: el efecto de tensión superficial producido por el revestimiento epitelial de la luz uretral, las propiedades biomecánicas de la capa muscular lisa uretral que actúa oponiéndose a la apertura de la uretra y el componente activo producido por la contracción tónica de las fibras musculares lisas mediadas por un reflejo durante el llenado de naturaleza simpática.

Además de este mecanismo pasivo existe otro mecanismo cuya naturaleza es discutida que actúa durante los incrementos bruscos de presión abdominal haciendo que esta elevación de presión sea semejante tanto en la vejiga como en la uretra, de esta manera se impide la incontinencia urinaria durante los esfuerzos⁹.

1.1 FUNCIÓN DEL TRACTO URINARIO

Durante la fase miccional la contracción del detrusor eleva la presión vesical por encima de la uretral facilitando de este modo la expulsión de la orina, se trata de un reflejo de naturaleza parasimpático aunque bajo control voluntario.

En la uretra se produce un descenso de su presión basal debido a la inhibición de la estimulación simpática, permitiendo el paso de orina a su través gracias a que la resistencia uretral disminuye.

La musculatura del suelo pélvico y el esfínter periuretral juegan un papel fundamental en la dinámica del tracto urinario inferior, facilitando la continencia durante la fase de llenado, y facilitando con su relajación el paso de la orina a través de la uretra.¹⁰. Esta participación de la musculatura esquelética perineal podemos observarla al aumentar la resistencia uretral premiccional debido a su contracción, originando una elevación de la presión uretral que ocasiona su cierre y una contracción isométrica del detrusor (figura 4).

1.1.2.1 Bases morfológicas

Para comprender la función del tracto urinario es importante conocer su estructura.

1.1.2.1.1 Estructura del Tracto Urinario Inferior

Desde el punto de vista histológico, el tracto urinario inferior está constituido por epitelio, fibras musculares y conjuntivas (cuya orientación tiene una finalidad funcional definida) y serosa.

La mucosa vesical está formada por urotelio que consta de una capa de cobertura formada por células cúbicas o aplanadas y una capa de células basales que contacta con el corion. El corion es la capa superficial de la submucosa rica en células. La capa profunda de la submucosa es la lámina propia. Esta capa forma repliegues que se introducen en el urotelio facilitando así su deslizamiento, la lámina propia posee una capa muscular propia que constituye la musculares mucosae y una extensa red de vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas¹¹.

La mucosa uretral está rodeada de una submucosa relativamente gruesa, compuesta principalmente por fibras colágenas distribuidas longitudinalmente que contienen un rico plexo vascular¹².

El tejido conjuntivo de la vejiga está formado por fibras elásticas y colágenas. Constituye normalmente entre el 15% y el 20 % del peso del órgano y tiene una distribución variable. La abundancia del tejido colágeno confiere a la base de la vejiga una mayor rigidez que la resto de la vejiga, lo que le permite resistir las fuertes presiones durante la micción sin deformarse.

El estudio ultraestructural de las fibras colágenas de la vejiga mediante microscopio electrónico de barrido, ha permitido reconocer su complejidad. Las fibras están distribuidas

1.1 FUNCIÓN DEL TRACTO URINARIO

en la mucosa en tres capas: una capa superficial de fibras no orientadas que forma un entretejido denso en el que se apoya el urotelio, una capa media de fibras delicadamente entrelazadas y apiladas de diverso grosor y una capa profunda constituida por una delicada red de fibras retorcidas¹³.

En la capa muscular, cada fascículo está rodeado por un revestimiento compuesto de pequeñas bandas planas y onduladas, dispuestas transversalmente al gran eje del fascículo que, frecuentemente, están adheridas a las de los fascículos adyacentes. En el interior de los fascículos, las células musculares están rodeadas de fibrillas que forman una delicada malla entretejida.

La serosa está formada por una débil red de pequeñas bandas en forma de mechas retorcidas que engloban a abundantes células adiposas.

1.1.2.1.2 Morfología del detrusor

Las fibras musculares del detrusor, dispuestas clásicamente en tres capas, conforman una estructura plexiforme, adaptada a la contracción potente, en «masa», del órgano durante la fase miccional.

La base de la vejiga está sostenida por fibras circulares recubiertas exterior e interiormente por fibras longitudinales que se prolongan en la uretra. Durante la micción, la contracción de estas últimas inicia el ensanchamiento de las paredes que se completa luego con la contracción de las fibras circulares. De este modo, la base de la vejiga se transforma en un embudo hacia el que convergen naturalmente las fuerzas originadas en la contracción del detrusor.

La unión ureterovesical forma un dispositivo antirreflujo con diversos mecanismos de acción: la oblicuidad del trayecto intramural, la solidez del muro posterior del hiato

ureteral sobre el que se apoya el uréter y el potente amarre del uréter a la vejiga por medio del músculo trigonal (o «trígono superficial»), emanación de la musculatura ureteral que se inserta entre los orificios ureterales y el verumontanum formando, bajo la mucosa, los relieves de la barra interureteral y de los frenos del verumontanum.

1.1.2.1.3 Morfología del sistema esfinteriano

Las fibras musculares lisas del cuello y de la uretra ocupan dos planos: una capa interna que forma una delgada envoltura de fibras longitudinales que prolongan las del detrusor y del trígono; su contracción abre el cuello y acorta la uretra, y una capa externa de fibras circulares u oblicuas cuyo espesor disminuye de arriba abajo.

A nivel del cuello, donde se ubican las fibras de mayor grosor, se encuentra el denominado «esfínter liso» cuya existencia y estructura están en discusión.

Anatómicamente, se lo representa como un sistema de frondas musculares que rodean el cuello y se enrollan alrededor de la uretra. Funcionalmente, se comporta como un verdadero esfínter, una estructura anular independiente con su propia inervación, capaz de contraerse y relajarse garantizando el cierre y la apertura del cuello y de la uretra.

Las fibras musculares lisas se prolongan por toda la longitud de la uretra y constituyen el denominado mecanismo esfinteriano intrínseco uretral¹⁴.

El esfínter externo está formado por músculo estriado y recubre exteriormente al músculo liso uretral. En la mujer, se extiende a lo largo de la uretra pero sólo la recubre en su tercio medio. Dos formaciones más distales lo completan: el «componente uretrovaginal del esfínter, cuyas fibras pasan a ambos lados de la uretra y luego por detrás de la vagina y un músculo «compresor de la uretra» que se inserta lateralmente sobre las ramas

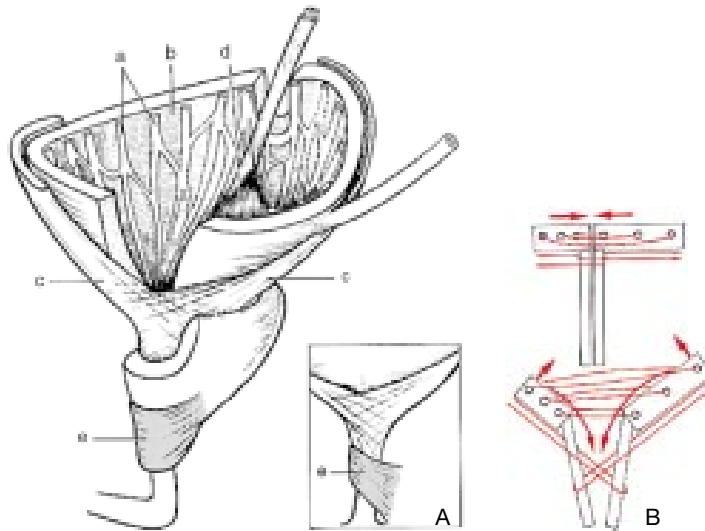
1.1 FUNCIÓN DEL TRACTO URINARIO

isquiopúbicas y cruzan la cara anterior del meato al que arrastran hacia abajo y atrás al contraerse¹⁵.

En el hombre, la próstata, durante su desarrollo en la pubertad, absorbe las fibras superiores y empuja las otras hacia la parte inferior en donde forman una envoltura alrededor de la uretra membranosa; otras fibras, en cambio, se distribuyen sobre las caras anterior y laterales del ápex prostático. En el hombre, el elevador del ano está en estrecho contacto con la uretra membranosa y cumple la función de un esfínter dada su contracción activa, voluntaria, que permite a los pacientes prostatectomizados e incontinentes interrumpir su micción.

En el esfínter externo, se deben distinguir dos tipos de fibras de origen y estructuras diferentes y, tal vez, con innervación y funciones distintas. La porción parauretral, en la misma pared de la uretra, está formada mayoritariamente por células de tipo I, de contracción lenta, adaptadas a una actividad tónica; estas fibras son anormalmente pequeñas, carecen de husos y de tabiques septales al igual que los otros músculos estriados. La porción periuretral, que pertenece a los músculos del suelo de la pelvis (en particular el componente pubococcígeo del elevador del ano), contiene fibras de contracción rápida (tipo II) capaces de producir una compresión rápida voluntaria (interrupción del chorro) o refleja (aumento súbito de la presión intraabdominal) de la uretra¹⁶.

Figura 8.- Morfología vesicoesfinteriana



Descripción clásica de la morfología vesicoesfinteriana¹⁷.

- a. Capa longitudinal interna, prolongada longitudinalmente en la uretra;**
- b. Capa circular media que forma la estructura de la base vesical;**
- c. Capa longitudinal externa dispuesta en dos haces (anterior y posterior) prolongados oblicuamente en la uretra;**
- d. Trígono superficial formado por la expansión de las fibras uretrales;**
- e. Esfínter estriado en el hombre y en medallón en la mujer.**

1.1.2.2 Inervación del Tracto Urinario Inferior

El aparato vesicoesfinteriano recibe triple inervación: simpática, parasimpática y somática.

1.1.2.2.1 Inervación sensitiva

La vejiga es sensible a la distensión. Esta sensibilidad propioceptiva, captada por mecanorreceptores musculares y transmitida por fibras mielinizadas A δ , actúa como estímulo natural del reflejo miccional. Además, la vejiga y la uretra perciben la sensibilidad exteroceptiva (dolor y temperatura para la vejiga; dolor, temperatura y tacto para la uretra)¹⁸ que transmiten las fibras C amielinizadas, que sólo intervienen en el reflejo miccional en el niño y en el paciente afectado neurológicamente cuyo resultado en el test de agua helada es positivo ¹⁴.

La mayoría de las neuronas sensitivas alcanzan la médula sacra a través de los nervios pélvicos o de los nervios pudendos internos; sólo la sensibilidad exteroceptiva de la región del triángulo alcanza la médula lumbar a través de los nervios hipogástricos.

No se conocen aún en profundidad las vías sensitivas ascendentes en la médula y el tronco encefálico pero se cree que la vía extralemniscal en el cordón lateral es funcionalmente más importante que la vía lemniscal en el cordón posterior. Después de una última estación en los núcleos del tálamo, las neuronas sensitivas se proyectan sobre el córtex parietal contralateral.

1.1.2.2.2 Inervación somatomotora

Abarca el esfínter estriado de la uretra, los músculos del diafragma pélvico (elevador del ano e isquiococcígeo) y del perineo.

1.1.2.2.2.1 Centros y vías centrales

El centro cerebral del control voluntario es el área somato-motora (o precentral), ubicada en la circunvolución precentral¹⁹. El haz piramidal cruzado une ambos centros entre sí.

Se han identificado dos centros en el tronco encefálico. La estimulación del centro mediano (M) reproduce una micción refleja que se inicia con una relajación del esfínter a la que sigue, en menos de 2 segundos, una contracción de la vejiga. El centro lateral (L) es la única conexión con las células del núcleo de Onuf. Su estimulación induce una fuerte contracción del esfínter y del periné.

El centro somático medular se halla en el núcleo de Onuf, situado en el cuerno anterior de las metámeras sacras S2 a S4.

1.1.2.2.2.2 Vías periféricas

Del plexo pudendo, constituido por la unión de la segunda, tercera y cuarta raíces sacras, salen los nervios del elevador del ano (S3 y S4), del músculo sacrococcígeo (S4) y el nervio pudendo (S2, S3, S4) que se aleja de la pelvis, contornea la espina ciática y vuelve a ella. Luego, recorre la pared lateral de la fosa isquiorrectal, en un desdoblamiento de la aponeurosis que recubre el músculo obturador interno, el canal de Alcock, en contacto con la prolongación falciforme del ligamento sacrotuberal. La existencia de nervios somáticos «extrapudendos», generalmente supraelevadores se demostró por disección

1.1 FUNCIÓN DEL TRACTO URINARIO

anatómica en el hombre²⁰. Trabajos anatómicos antiguos²¹ afirmaban que el esfínter estriado recibía su inervación de los nervios hipogástricos; esta hipótesis fue confirmada cuando se produjo el hallazgo de terminaciones adrenérgicas en el esfínter estriado²². Es posible obtener cierta relajación del esfínter con alfabloqueantes; esto se debe, probablemente, a una acción central y a la naturaleza somática de algunas fibras de los nervios hipogástricos inferiores que llegan hasta el esfínter estriado.

1.1.2.2.3 Inervación motora autónoma

1.1.2.2.3.1 Centros y vías centrales

Los centros corticales y subcorticales intervienen en el control voluntario o semivoluntario del reflejo miccional. En la cara interna del lóbulo frontal se ha localizado un centro del detrusor. Las estructuras subyacentes de la corteza arcaica (sistema límbico) tienen un importante papel en la génesis de los comportamientos instintivos y emocionales. La existencia, en ese nivel, de centros miccionales explica la posibilidad de micciones reflejas durante los paroxismos emocionales¹⁹. Estos centros están vinculados entre ellos por la red multisináptica del haz extrapiramidal que baja por los cordones laterales de la médula.

Los centros medulares suprasacros y cerebrales se estudiaron en animales (principalmente en gatos) con experiencias de destrucción o de estimulación y, en el hombre, comparando síntomas y lesiones anatómicas durante afecciones neurológicas por verificación autopsica, quirúrgica o radiológica. Actualmente, es posible aplicar otros métodos en seres humanos: potenciales evocados, medición de las variaciones del flujo sanguíneo regional con xenón 133 y tomografía por emisión de positrones (TEP). Los

centros supramedulares ejercen alternativamente, influencias facilitadoras e inhibitoras sobre el detrusor desde el diencéfalo al tronco encefálico.

Las técnicas de degeneración y principalmente las de marcado axonal retrógrado que consisten en marcar la neurona (con marcadores como la peroxidasa de rábano, la aglutinina de germen de trigo, etc.) permitieron identificar los centros medulares sacros.

Los cuerpos celulares ocupan el cuerno lateral de la médula de D11 a L2 para el simpático y de S2 a S4 para el parasimpático.

1.1.2.2.3.2 Vías periféricas

La vía motora periférica está formada por la sucesión de al menos dos neuronas articuladas por un ganglio de transmisión que es una estructura no sólo de transmisión sino también de difusión que permite que sólo una neurona preganglionar se contacte con varias neuronas postganglionares. Tradicionalmente, se afirma que cada sistema posee su propio ganglio cerca de la médula para el simpático y cerca de las vísceras para el parasimpático.

La complejidad de esta red multisináptica no permite seguir el recorrido de las neuronas por disección anatómica de los troncos nerviosos. Estimularlas eléctricamente o seccionarlas acarrea efectos globales sobre el órgano que se manifiestan como una respuesta muscular o una modificación del flujo sanguíneo local²³.

Las neuronas simpáticas que provienen del centro dorso-lumbar (D10-L2) hacen sinapsis en el plexo hipogástrico superior, forman los nervios hipogástricos y atraviesan el plexo hipogástrico inferior. Las neuronas parasimpáticas provenientes del centro sacro (S2-S4), forman los nervios pélvicos (o erectores) y hacen sinapsis en el ganglio hipogástrico inferior en contacto con la vejiga.

Las terminaciones motoras de los nervios autónomos, que escapan a la degeneración anterógrada walleriana, sólo pueden ser identificadas por métodos histoquímicos o

1.1 FUNCIÓN DEL TRACTO URINARIO

inmunohistoquímicos que consisten en evidenciar los neuromediadores que contienen las vesículas: la noradrenalina en el caso del simpático y la acetilcolina en el caso del parasimpático.

1.1.2.2.4 Sistema nervioso intrínseco

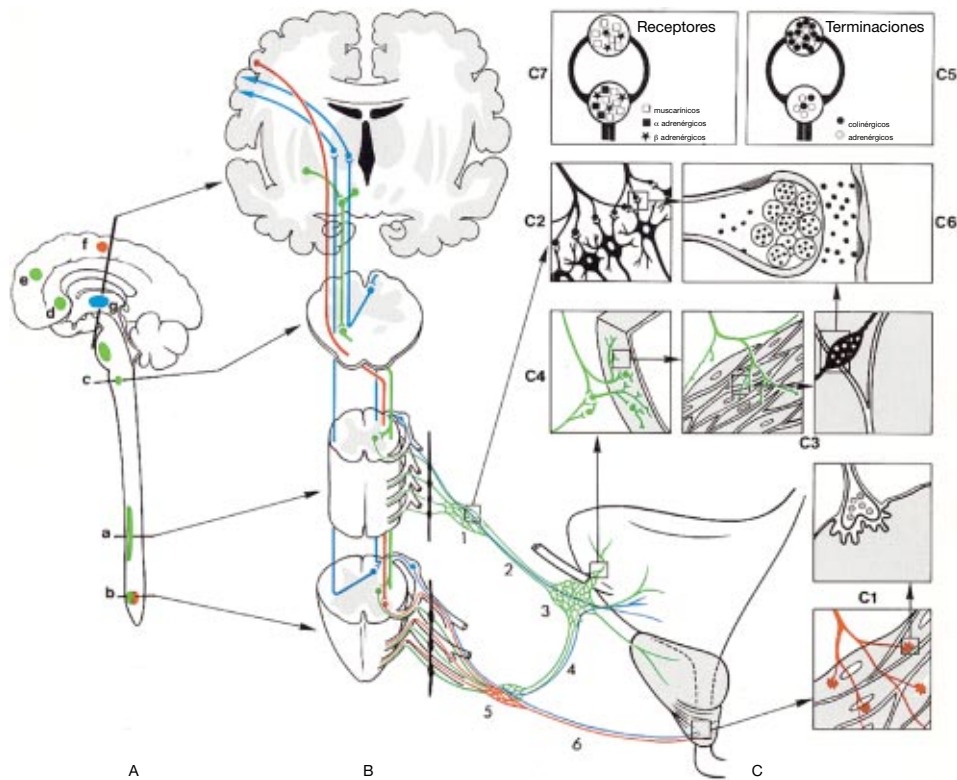
Entre el simpático y el parasimpático existen contactos periféricos dentro de los ganglios y principalmente en el plexo hipogástrico inferior que permite un último control mutuo de ambos sistemas antes de alcanzar los centros medulares.

El sistema nervioso intrínseco agrupa a todas las estructuras nerviosas que se hallan en contacto o dentro de la misma pared de la vejiga y en la uretra. Terminaciones simpáticas y parasimpáticas se hallan en toda la vejiga y la uretra aunque su densidad y naturaleza difieren en las distintas regiones.

La cúpula y la base están ricamente innervadas. Se llegó a sostener incluso que las células lisas poseían innervación individual²⁴ pero se trata casi exclusivamente de terminaciones colinérgicas.

El cuello y principalmente la uretra presentan una innervación pobre de terminaciones nerviosas colinérgicas y adrenérgicas²⁵.

Figura 9.- Inervación del Tracto Urinario Inferior



A. Centros nerviosos.

- a. Centros sacros (parasimpático y somático);
- b. Centro simpático dorsolumbar;
- c. Centros del tronco encefálico;
- d. Área septal (sistema límbico);
- e. Centros del detrusor del córtex frontal;
- f. Comando central del esfínter estriado (área frontal ascendente);
- g. Capas ópticas (tálamo).

B. Vías sensitivas (azul), somatomotoras (rojo) y visceromotoras (verde)

C. Sistema nervioso periférico.

- C1. Inervación del esfínter estriado (unidad motora y detalle de una placa motora);
- C2. Ganglio de transmisión;
- C3. Inervación del músculo liso con detalle de las uniones neuromusculares y de los contactos intercelulares (nexos);
- C4. Neuronas cortas del sistema nervioso autónomo;
- C5. Distribución de las terminaciones colinérgicas y adrenérgicas;

C6. Estructura de una sinapsis;

C7. Distribución de los receptores colinérgicos y adrenérgicos.

1.1.2.3 Ontogénesis de la función vesicoesfinteriana

1.1.2.3.1 Vejiga fetal

Sólo se disponen de datos indirectos sobre el modo de funcionamiento de la vejiga fetal²⁶. La existencia de una actividad contráctil y de una coordinación vesicoesfinteriana está demostrada por el frecuente hallazgo de trabeculaciones en recién nacidos con mielomeningocele. Estudios histoquímicos de muestras de vejiga de feto humano revelaron la existencia de nervios colinérgicos y peptidérgicos a partir de la 17ª semana de vida mientras que los nervios adrenérgicos aparecen mucho más tardíamente, principalmente en la zona cercana al cuello, al trigono superficial y a los uréteres intramurales²⁷. En esta zona, se identificaron, en el feto humano, nervios que contienen óxido nítrico (NO) cuya densidad aumenta desde la 13ª semana hasta fines de la gestación^{28, 29}. Se cree que el reflejo miccional, caracterizado por contracciones rítmicas de la vejiga y por una relajación sincrónica del cuello y de la uretra, se organiza en los plexos ganglionares periféricos.

1.1.2.3.2 Vejiga del recién nacido

La vejiga del recién nacido desarrolla contracciones fásicas regularmente espaciadas que provocan una micción refleja cada vez. Es probable que, durante las primeras semanas o incluso en los primeros meses sólo participen en la organización de esta actividad los centros medulares como se ha establecido en experimentación animal³⁰. Los estímulos que generan un reflejo miccional no se limitan a la propiocepción. En los mamíferos, particularmente en el gato, la micción y la defecación se producen en el momento en que la madre lame la región perineal^{31, 32}. En el gato pequeño, la estimulación perineal genera una

contracción miccional durante las 4 primeras semanas, es decir, hasta el destete. En el niño, la micción se produce inmediatamente después del contacto perineal como ocurre en el cambio de pañales. Los pediatras aprovechan estos reflejos arcaicos para recoger orina después de la percusión de la base de la espalda. Este tipo de reflejo, y tomando en cuenta los estímulos exteroceptivos transmitidos por las fibras C amielinizadas, desaparece en el adulto que, sin embargo, puede conservar sus huellas como hiperactividad del detrusor. El paciente parapléjico puede utilizar este reflejo una vez finalizada la fase aguda del síndrome de sección modular completa. La respuesta contráctil de la vejiga a la inyección de agua helada da prueba de ello.

1.1.2.3 Vejiga infantil

La adquisición de las normas de higiene difiere en los plazos: cada cual tiene una velocidad diferente. Esta evolución corresponde a un proceso doble: un proceso fisiológico de maduración y el aprendizaje de normas de higiene.

El proceso fisiológico de mielinización se completa entre el 9° y el 24° mes. La mielinización de las vías ascendentes permite en primer lugar la puesta en funcionamiento de los centros supramedulares que, en conjunto, ejercen una influencia inhibitoria. El reflejo miccional se integra entonces a nivel bulbar e involucra sólo la propiocepción, es decir, la estimulación de los receptores de tensión del detrusor.

El aprendizaje de las normas de higiene obliga al niño a hallar, con los medios fisiológicos disponibles, una solución al deseo de sus padres de verlo limpio. El primer paso hacia la continencia es la identificación de la necesidad de orinar que, en el niño, aún es una impresión confusa, muy diferente al deseo de orinar en el adulto para quien constituye una sensación muy específica y corticalizada. El papel de la educación es

condicionar al niño estableciendo una vinculación entre esta impresión aún confusa, el hecho de orinar en un buen momento o no y de ser, por ello, recompensado o castigado. La adquisición del control voluntario comienza con el esfínter estriado que permite que el niño se controle y evite pérdidas sorpresivas. Se extiende luego a la musculatura lisa del detrusor bajo control emocional que luego, al volverse voluntario, permite al niño orinar a voluntad a partir de los 4 a 5 años.

1.1.2.4 El envejecimiento del Tracto Urinario Inferior

La prevalencia de la incontinencia, de la retención y de la infección urinaria aumenta significativamente en las personas ancianas, principalmente en las que viven en instituciones de cuidados. Junto a factores agravantes como la alteración de las funciones superiores, la pérdida de autonomía y de movilidad, la polimedicación (diuréticos, inhibidores cálcicos, antidepresivos, etc.)³³, el aislamiento y la depresión, aparecen alteraciones provenientes de modificaciones morfológicas y funcionales del aparato vesicoesfinteriano directamente relacionadas con el envejecimiento.

Las modificaciones morfológicas afectan directamente al detrusor. Varios trabajos señalaron hace tiempo su degeneración colágena³⁴. Más recientemente, Elbadawi et al estudiaron 35 personas de 65 a 96 años (media 76 años). Realizaron una evaluación urodinámica y por microscopia electrónica de muestras del detrusor tomadas por biopsia^{35, 36, 37, 38}. Incluso en los pacientes asintomáticos, se constatan alteraciones de las células musculares lisas como depósitos submembranosos de material denso o flácido. Además de estas lesiones «basales», los detrusores hiperactivos, incluso en ausencia de obstrucción, se caracterizan por un ensanchamiento de los espacios intercelulares y la presencia de uniones celulares anormales entre células contiguas. Esta estructura podría

representar el sustrato anatómico de un «acoplamiento eléctrico celular» que constituye, tal como se mencionó anteriormente, un posible mecanismo de hiperactividad del detrusor, producto de una denervación. Así se explica la aparente paradoja de detrusores con afectación de la contractilidad e hiperactivos. Es evidente que estas alteraciones musculares pueden aumentar en los hombres que tienen obstrucción urinaria prostática, después de una fase de hipertrofia muscular.

Las modificaciones funcionales generadas por la hiperactividad del detrusor se constataron en el tercio de los pacientes de más de 65 años y en un 70 % de los pacientes más ancianos de una población mixta de 814 personas de más de 65 años con síndrome de vejiga hiperactiva³⁹. Al mecanismo de acoplamiento celular mencionado se agrega el de una desinhibición vesical por alteración de las funciones superiores³⁹. Algunos autores sostienen la presencia de signos de demencia mientras que otros señalan lesiones vasculares de tipo isquémico de la parte media y posterior de los lóbulos frontales en tomografía por emisión de positrones (TEP), en pacientes incontinentes por urgencia⁴⁰.

La uretra femenina sufre las consecuencias de la edad a causa, principalmente, de la carencia estrogénica postmenopáusica. Ya hace tiempo⁴¹ se estableció que la presión máxima en la uretra femenina disminuye regularmente con la edad para llegar a menos de 20 cm de agua después de los 80 años.

La poliuria nocturna, con inversión del ritmo nictemeral, es fuente de insomnio o de incontinencia.^{42 43}. En una población de personas cuyo promedio de edad es de 73,6 años, el 26 % orinan más de dos veces durante la noche; en este grupo, la diuresis, de 1.400 a 1.600 ml, se distribuye equitativamente entre el día y la noche⁴⁴.

1.1.2.5 Neurofisiología del Tracto Urinario Inferior

El control neurológico de la función vesicoesfinteriana se establece en dos niveles¹⁷: un control automático que regula la alternancia de las fases de llenado y de micción y la coordinación vesicoesfinteriana; y un control voluntario que permite ordenar o rechazar globalmente la micción.

1.1.2.5.1 Control automático vesicoesfinteriano

Este automatismo que existe ya en el estadio fetal y persiste aun en el animal descerebrado presenta dos aspectos: la alternancia de las fases de llenado y vaciado y la coordinación vesicoesfinteriana.

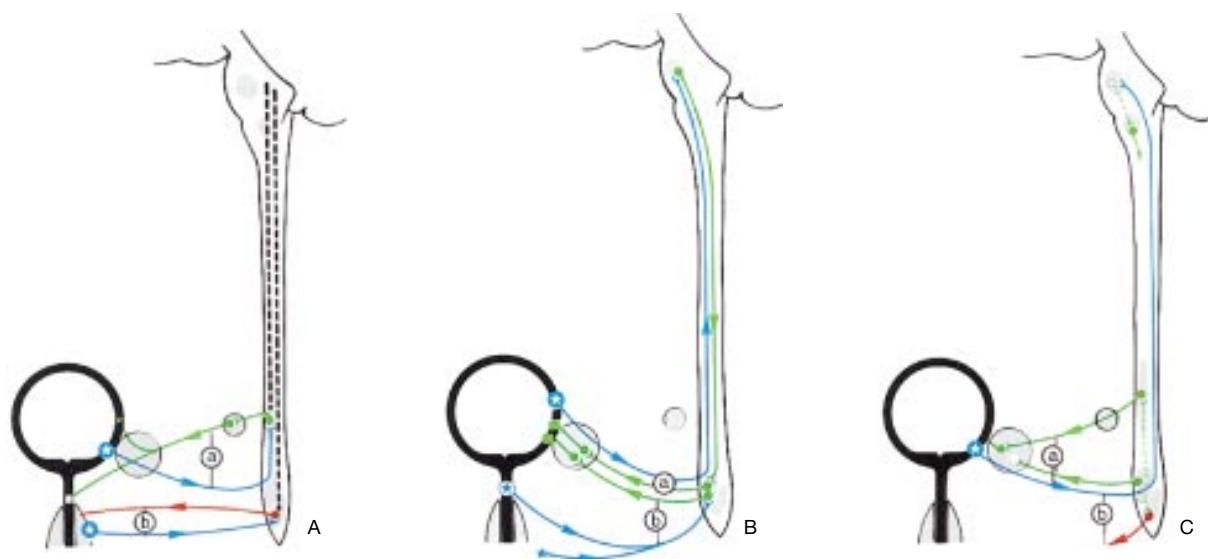
1.1.2.5.1.1 Fase de llenado

Las bajas presiones intravesicales se deben casi exclusivamente a las propiedades viscoelásticas del detrusor. El sistema simpático interviene accesoriamente y sólo cuando el llenado está terminando relajando el detrusor por medio de los receptores β^{45} .

Por el contrario, la presión intrauretral se mantiene estable por la actividad tónica de las fibras esfínterianas lisas y estriadas en una proporción sensiblemente igual. Esta actividad tónica es, en parte, miógena, al menos en lo que respecta al músculo liso uretral⁴⁶. En el gato, la sección de los nervios hipogástricos disminuye la presión uretral respectivamente en un 66 % y un 35 % en las porciones proximal y distal de la uretra⁴⁷. En la mujer voluntaria sana, el bloqueo anestésico de los nervios pudendos disminuye significativamente la presión uretral excepto a nivel del cuello vesical⁴⁸.

El control medular se organiza a nivel de los centros sacros con influencia inhibitoria supramedular, lo que explica el mantenimiento o incluso el aumento de la presión uretral en la fase aguda de las lesiones medulares altas (figura 10A)⁴⁹.

Figura 10.-Control miccional



A. Control del tono.

a. Reflejo simpático

b. Reflejo somático.

B. Contracción vesical.

a. Reflejo supramedular a partir de la estimulación de los receptores de tensión del detrusor.

b. Reflejos segmentarios a partir de la estimulación de los receptores cutaneomucosos.

C. Coordinación vesicoesfinteriana durante la micción.

a. Inhibición del tono simpático en los centros medulares y los plexos ganglionares periféricos.

b. Inhibición del tono somático en los centros medulares y del tronco cerebral

El reflejo simpático tiene como punto de partida la estimulación de los receptores de tensión del detrusor; los aferentes alcanzan la médula dorsolumbar (D10-L2) por los nervios erectores o pélvicos, mientras que los eferentes llegan a la vejiga y a la uretra por

1.1 FUNCIÓN DEL TRACTO URINARIO

los nervios hipogástricos. La intervención del tronco encefálico sobre el tono esfinteriano se manifiesta mediante modificaciones de la presión uretral durante el sueño y el esfuerzo de atención, dos condiciones fisiológicas opuestas que ponen en juego la formación reticulada del tronco encefálico, en particular el locus ceruleus.

El reflejo somático efectúa un feed-back positivo a partir de la estimulación de los receptores de tensión del periné. Se organiza en el centro somático sacro y toma los nervios erectores o pélvicos como aferencia y eferencia. Como cualquier reflejo miotático, está sometido a control supramedular⁵⁰.

El tono uretral mediado por la estimulación simpática es un factor de la continencia, principalmente en reposo. Cuando se realizan esfuerzos que elevan notablemente la presión abdominal intervienen los factores uretrales extrínsecos. El registro simultáneo de las presiones en la vejiga y en la uretra muestra un pico sincrónico y de amplitud sensiblemente equivalente. Este fenómeno, indiscutible, participa sin duda alguna en el mantenimiento del gradiente de presión uretrovesical, es decir, la continencia. Su explicación es motivo de discusión.

La teoría de la transmisión de las presiones abdominales en la uretra, difundida en 1961 por Enhörning⁵¹ postula que, dado que la vejiga y la primera parte de la uretra están situadas en la misma cavidad abdominal que está cerrada hacia abajo por el suelo pélvico, cualquier aumento de la presión abdominal se les transmite en su totalidad. Esta «transmisión» ya no se produce cuando la base vesical se localiza por debajo del plano de los elevadores a causa de un prolapso anterior. Esta interesante teoría (aunque un poco alejada de la realidad anatómica) considera que la fijación del cuello vesical es una condición esencial de la continencia y, su movilidad, la causa principal de la incontinencia.

La teoría de Delancey, más reciente, sostiene lo contrario⁵² y destaca el papel que tiene la «hamaca subcervical» fijada lateralmente sobre el arco tendinoso de la fascia pélvica y de los elevadores. Esta estructura fibromuscular, que se extiende bajo el efecto de la contracción refleja, forma un plano resistente sobre el cual el cuello vesical y la totalidad de la uretra pueden aplastarse y cerrarse. La transmisión de las presiones abdominales en la uretra resulta, de esta manera, un fenómeno activo.

Por último la teoría neurológica considera que es la contracción refleja del esfínter periuretral y los músculos del suelo pélvico los que contribuyen a generar el pico de presión uretral durante la tos. Esta hipótesis se apoya en el hecho de que el pico uretral precede por una fracción de segundo al pico vesical^{53,54}.

La contracción del elevador del ano, que bloquea la cavidad pélvica y comprime la uretra, forma parte del mismo mecanismo⁵⁵.

1.1.2.5.1.2 Fase miccional.

El reflejo miccional se caracteriza por una contracción vesical y/o una relajación esfinteriana con inversión del gradiente de presión uretrovesical (figura 4). Actualmente, se acepta que este reflejo es inducido por una descarga parasimpática cuyas consecuencias son: en primer lugar, una inhibición de los sistemas simpático y somático que acarrea la caída de la presión uretral y silencio eléctrico unos segundos antes de la contracción del detrusor⁴⁸; luego, la contracción en masa de las células musculares lisas del detrusor produce la infundibulización del trigono.

Durante la micción, la potencia desarrollada por la contracción no es necesariamente máxima, como si el detrusor conservara una reserva energética como se demostró en cerdos⁵⁶. De acuerdo a la ley de Starling sobre el corazón, la potencia depende también de

1.1 FUNCIÓN DEL TRACTO URINARIO

la tensión de la fibra muscular (del volumen de llenado) antes de la micción. Una vejiga insuficiente o excesivamente llena se contrae mal.

Una contracción suficientemente amplia implica la contracción simultánea (en «fase») de una gran cantidad de células musculares lisas. Esta sincronización es el resultante de la estimulación por la acetilcolina liberada por abundantes terminaciones parasimpáticas cada una de las cuales llega a un cierto número de células musculares lisas. La contracción fásica depende directamente de los nervios pélvicos (erectores) y desaparece cuando se los secciona. El reflejo miccional, integrado en los centros sacros en el recién nacido, termina en el tronco encefálico en el adulto (figura 10B). El estímulo natural es la estimulación de los receptores de tensión del detrusor durante el llenado vesical. El reflejo corre por los nervios erectores y los centros del tronco encefálico^{57 58}.

Otro modo de sincronización de las contracciones individuales de las células musculares lisas es el resultado del fenómeno de «acoplamiento eléctrico» en el que las células organizan su propia sincronización. Este fenómeno es accesorio en los músculos lisos ricamente inervados como el detrusor y resulta esencial en los músculos con inervación pobre como el uréter o el intestino que, sin embargo, son capaces de realizar contracciones potentes sin la intervención del sistema nervioso extrínseco. Si bien la contracción vesical fisiológica es un fenómeno reflejo central, no es imposible, tal como sostienen algunos autores⁵⁹, que algunas hiperactividades del detrusor se deban al desarrollo de un acoplamiento celular a causa de una denervación.

1.1.2.5.1.3 Coordinación vesicoesfinteriana.

La alternancia de las fases de llenado y de micción es provocada por una ruptura del equilibrio entre los influjos facilitadores y los inhibidores de diversas fuentes⁶⁰. Existe una

inhibición recíproca entre el sistema parasimpático por un lado y el simpático y somático por el otro.

La contracción vesical induce una relajación del esfínter periuretral y la musculatura estriada perineal sin la cual tiene lugar cierta descoordinación vesicoesfinteriana. Inversamente, la contracción del esfínter estriado inhibe la contracción vesical y la necesidad de orinar; sin ella, hay imperiosidad. La hipertonía esfinteriana estriada, pueden ser responsables de una acontractilidad vesical refleja⁶¹.

Estos reflejos inhibidores se organizan a nivel de los centros medulares y en los plexos ganglionares periféricos en el caso del simpático y en los centros del tronco encefálico para el sistema somático^{34, 62}, (figura 10C). Existen otros reflejos inhibidores visceroviscerales: la dilatación anal, la contracción de la ampolla rectal durante la defecación y la erección bloquean la contracción vesical.

1.1.2.5.2 Control voluntario de la micción

La facultad de controlar voluntariamente la micción no es un privilegio del ser humano. El animal salvaje utiliza su micción para marcar su territorio, atraer sus conquistas amorosas, rechazar a sus enemigos o anunciar sus ataques⁶³; cuando se lo domestica, adquiere ciertas normas de higiene «social» más rápidamente que el recién nacido.

El control voluntario se limita a la posibilidad de rechazar o de ordenar globalmente la micción pero, en principio, no interfiere sobre el automatismo vesicoesfinteriano. Requiere reconocer información sobre el estado de repleción de la vejiga. Esta señal es la necesidad de orinar.

1.1 FUNCIÓN DEL TRACTO URINARIO

1.1.2.5.2.1 Necesidad de orinar

El punto de partida de la necesidad de orinar es una estimulación de los receptores de tensión del detrusor. La información proyectada sobre el córtex parietal, probablemente a través de la vía extralemniscal, no es más que una forma particular de sensibilidad, percibida como una tensión dolorosa del epigastrio; ella debe ser reconocida, interpretada e integrada a otras informaciones para constituir la «necesidad de orinar», una sensación comparable al hambre o a la sed. Esta transformación de una información bruta en una impresión sutil es un proceso mental que hace intervenir toda la corteza ¹⁷.

1.1.2.5.2.2 Desencadenamiento e inhibición voluntarios de la micción.

Existe un control directo del reflejo miccional por conexiones que vinculan los centros frontales a los del tronco encefálico ⁶². Este control, que hace de la vejiga el órgano más corticalizado y por ende el más fisiológicamente vulnerable, se elabora a dos niveles:

- 1º. El sistema límbico agrupa todas las estructuras subcorticales que rodean el diencéfalo. Esta zona, vinculada al rinencéfalo, tiene un papel importante en los comportamientos instintivos y emocionales que, en los animales, pueden estar asociados a la micción: el perro, asustado, puede orinar o defecar y, a menudo, manifiesta su sumisión o su deferencia perdiendo un poco de orina; el gato, emocionado o excitado, puede vaciar su vejiga y tranquilizarse al reconocer el olor de su propia orina. En la especie humana, los paroxismos emocionales como el terror, la cólera, el ataque de risa, el orgasmo pueden acarrear una pérdida sorpresiva y masiva de orina que se denomina orinación.

- 2º. El neocórtex interviene en la facultad de autorizar o reprimir globalmente el desencadenamiento de la micción denominada «voluntario» y permite, por ejemplo, orinar aun cuando la vejiga no esté llena. Las conexiones del lóbulo frontal con las áreas sensitivas y sensoriales representan tal vez el sustrato anatómico de los fenómenos de inestabilidad sensorial (vista o audición del agua, exposición al frío, etc.). Esta facultad de inhibición o de facilitación voluntaria es importante: favorece el bienestar pero introduce también el riesgo de una patología psicógena que puede manifestarse como una polaquiuria o una retención.

1.2 Fisiopatología del Tracto Urinario Inferior

1.2.1 Alteraciones de la fase de llenado

La disfunción del tracto urinario inferior durante la fase de llenado ocasiona dos tipos de alteraciones⁶⁴:

- Un aumento de la presión de llenado por afectación de la acomodación vesical
- Una incontinencia urinaria por presencia de contracciones involuntarias del detrusor, disfunción que recibe el nombre de hiperactividad del detrusor, o por disminución de la presión uretral, disfunción que recibe el nombre de incontinencia urinaria de esfuerzo

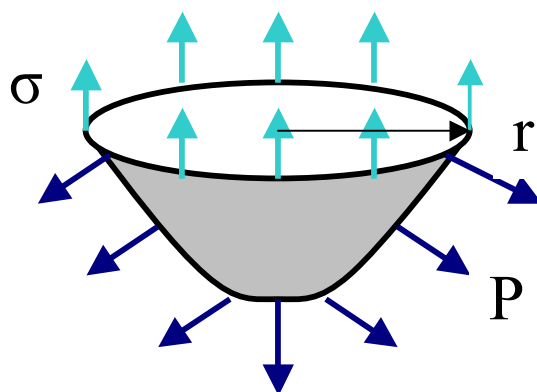
1.2.1.1 Afectación de la acomodación vesical

La acomodación vesical se define como la relación entre el incremento de volumen vesical y el incremento de presión del detrusor. Se expresa en ml/ cm H₂O. Se calcula dividiendo la capacidad vesical cistomanométrica entre la correspondiente presión del detrusor inmediatamente antes de que comience la contracción del detrusor⁶⁵.

La acomodación es un índice de la habilidad de las paredes del detrusor para amortiguar la tensión producida por su estiramiento durante el incremento de volumen de la vejiga. De acuerdo con la Ley de Laplace esa tensión es la que origina el incremento de presión del detrusor.

1.2 FISIOPATOLOGIA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

Figura 11.-Ley de Laplace



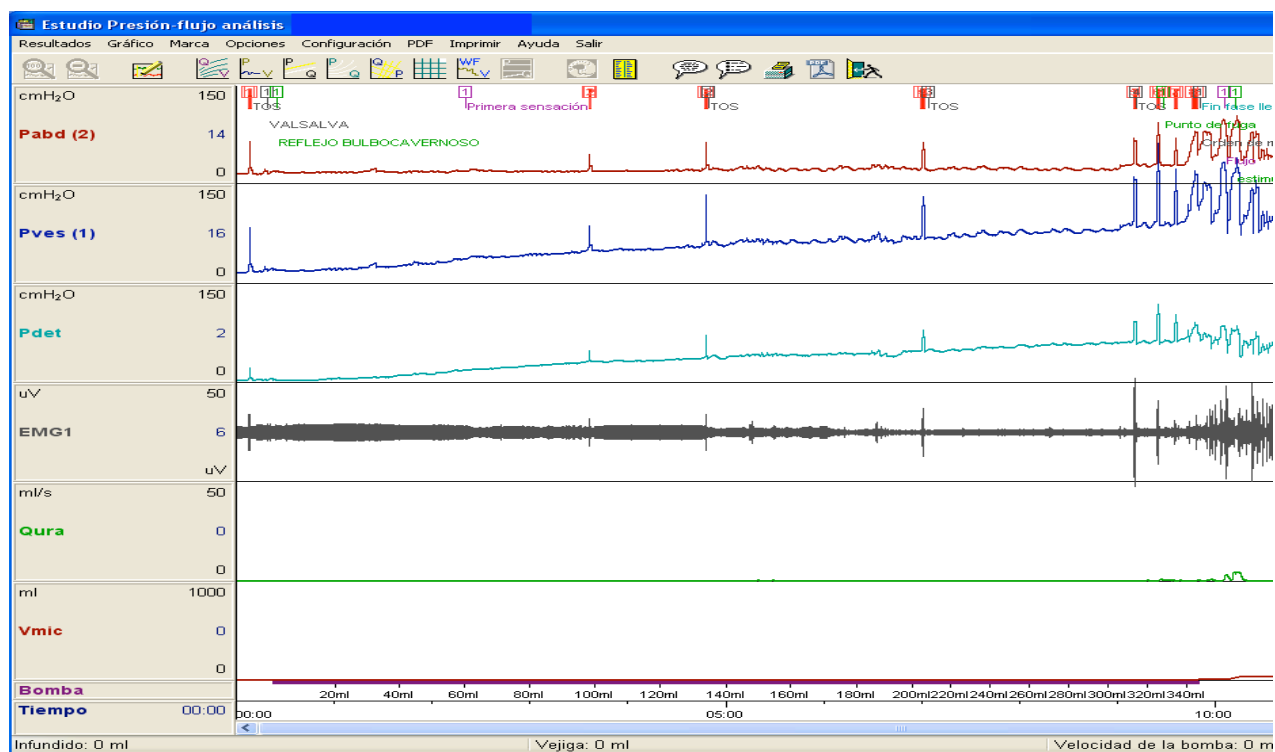
La fuerza debida a la presión vesical (P), se mantiene en equilibrio con la fuerza debida a la tensión producida en las paredes del detrusor (σ). La presión intravesical (P) es igual a: $P = 2 \cdot \sigma / r$ (r: radio de la vejiga)

En condiciones normales a un ritmo de infusión medio (entre 10 y 100 ml/ minuto) la acomodación vesical es superior a 10 ml/ cm H₂O.⁶⁵

La acomodación vesical está disminuida cuando aumenta el tono basal de la fibra muscular del detrusor o el músculo es reemplazado por otro tipo de tejido como el colágeno⁷ (figura 12).

1.2 FISIOPATOLOGIA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

Figura 12.- Cistomanometría. Baja acomodación vesical.



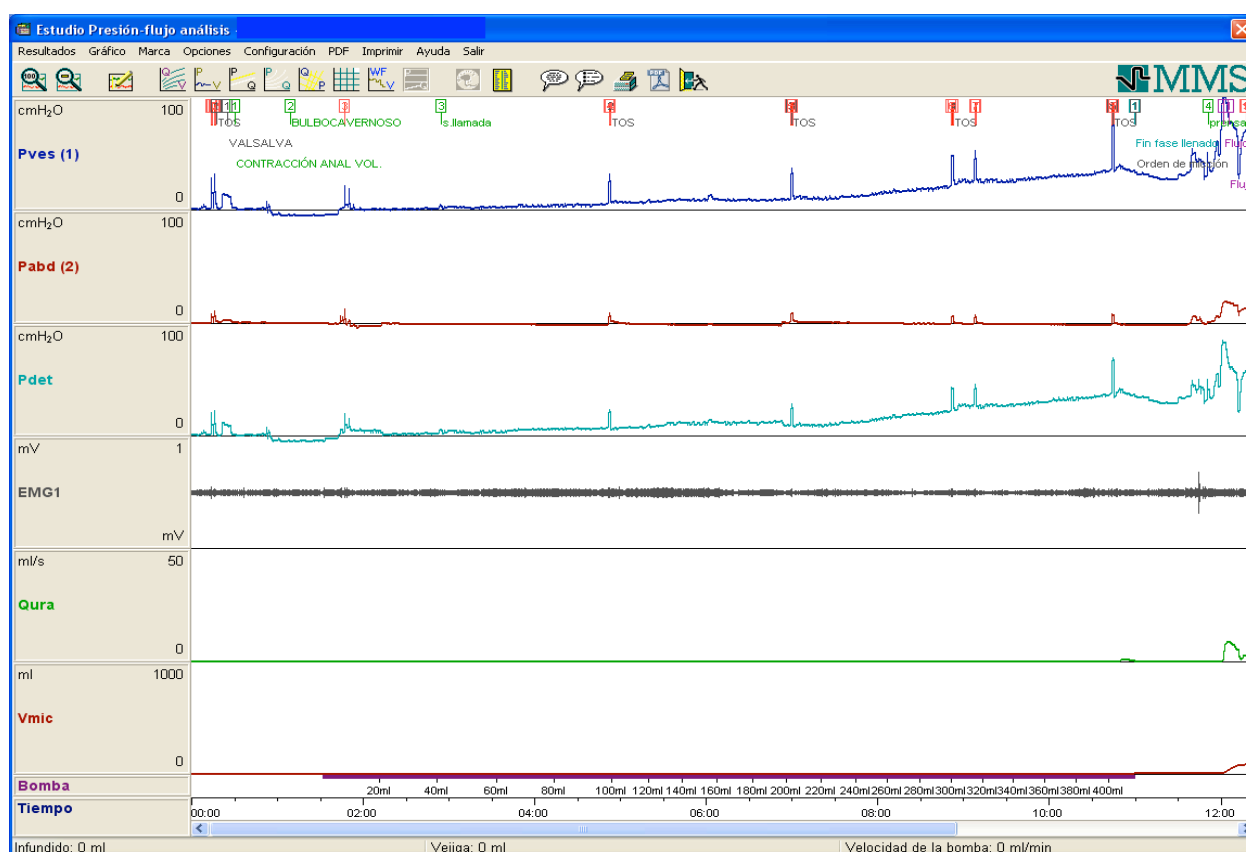
De arriba abajo: presión abdominal, presión vesical, presión del detrusor. Electromiografía, flujometría y volumen miccional. Se observa una presión del detrusor al final del llenado de 75 cm H₂O, para una capacidad vesical de 340 ml.

1.2 FISIOPATOLOGIA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

1.2.1.2 Hiperactividad del detrusor

Se entiende por hiperactividad del detrusor la observación durante la fase de llenado del estudio urodinámico de contracciones involuntarias del detrusor (figura 13).

Figura 13.- Cistomanometría. Hiperactividad del detrusor



De arriba abajo: presión vesical, presión abdominal, presión del detrusor, electromiografía, flujometría y volumen miccional. Se observa una contracción involuntaria del detrusor a los 240 ml de capacidad que origina una incontinencia urinaria.

La hiperactividad del detrusor puede ser debida a una lesión de la innervación del tracto urinario inferior en cuyo caso recibe el nombre de hiperactividad neurógena del detrusor o a otras causas⁶⁵.

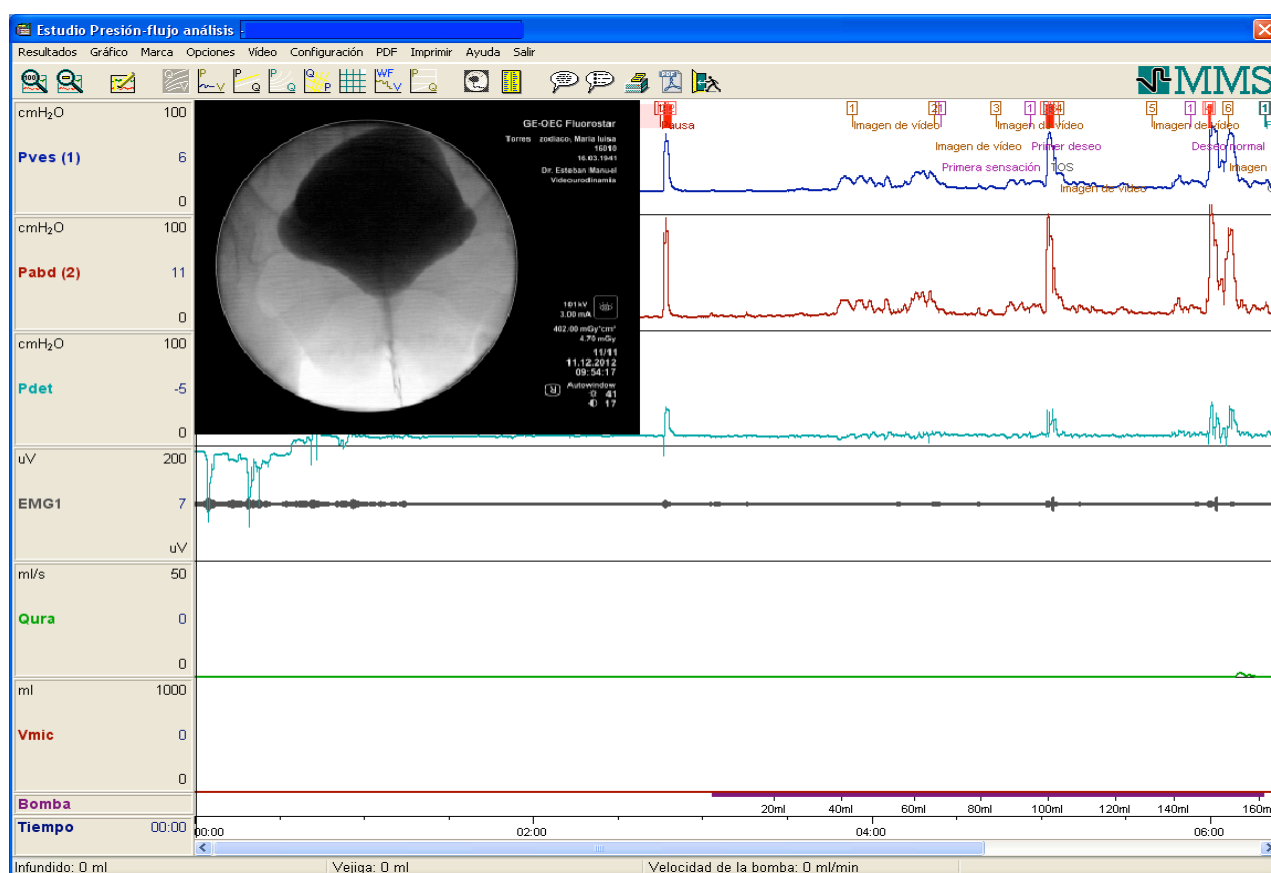
Existen varias teorías respecto a las causas de la hiperactividad del detrusor⁶⁶. Según la teoría miógena la denervación parcial del detrusor incrementa la excitabilidad muscular y la transmisión de cualquier potencial de acción que aparezca en una fibra muscular a todo el músculo. La teoría neurógena sugiere que la causa de la hiperactividad es una lesión de los centros nerviosos superiores situados en el cerebro o la médula espinal cuya función es inhibir las contracciones espontáneas del detrusor favoreciendo la aparición del reflejo miccional segmentario. La tercera teoría se basa en un aumento de los estímulos aferentes que activa el reflejo miccional sin que pueda evitarse la contracción del detrusor. Hay también alteraciones específicas relacionadas con la hiperactividad del detrusor como la obstrucción del tracto urinario inferior, la diabetes mellitus y la inflamación vesical⁶⁷.

1.2 FISIOPATOLOGIA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

1.2.1.3 Incontinencia urinaria de esfuerzo

Se define como incontinencia urinaria de esfuerzo a la observación durante la fase de llenado del estudio urodinámico de la pérdida de orina durante los incrementos de presión abdominal, en ausencia de contracción del detrusor (figura 14).

Figura 14.-Videocistomanometría. Incontinencia urinaria de esfuerzo.



De arriba abajo: presión vesical, presión abdominal, presión del detrusor, electromiografía, flujometría y volumen miccional. Se observa una pérdida de orina coincidiendo con el aumento de la presión abdominal, sin contracción del detrusor. En la videocistografía se muestra la pérdida de orina por la uretra coincidiendo con el aumento de presión abdominal.

La causa de la incontinencia urinaria de esfuerzo es una incompetencia del mecanismo de cierre uretral que origina una pérdida de orina⁶⁵.

La incompetencia del mecanismo de cierre uretral se debe a un fracaso de los mecanismos que mantienen la presión uretral por encima de la vesical durante la fase de llenado, como una pérdida de los reflejos neurológicos que mantienen la contracción de la musculatura lisa uretral durante el llenado, o que aumentan la contracción del esfínter periuretral durante los incrementos bruscos de presión, o una alteración anatómica de las estructuras del suelo pélvico que aumenta la movilidad uretral durante los incrementos de presión abdominal⁶⁸.

1.2.2 terciones de la fase miccional

Las alteraciones de la fase miccional se pueden clasificar en dos categorías:

- Aumento de la resistencia uretral que ocasiona obstrucción del tracto urinario inferior
- Afectación de la contractilidad del detrusor

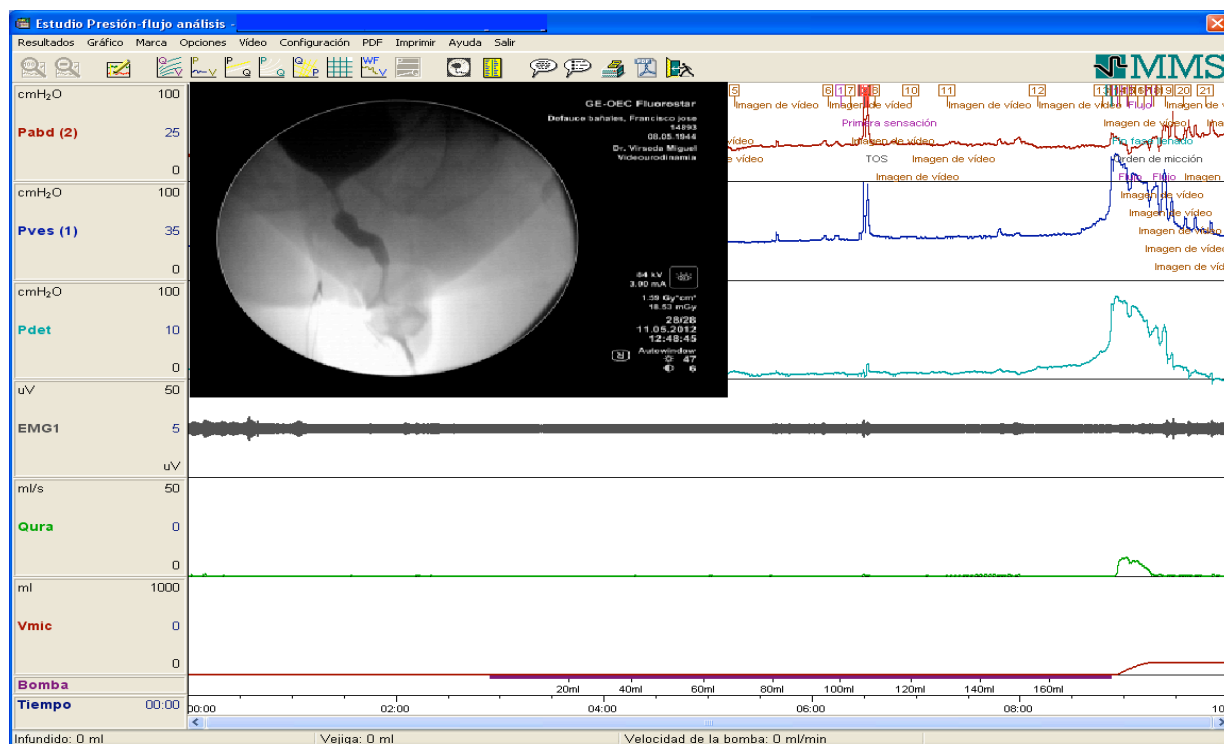
1.2.2.1 Obstrucción del tracto urinario inferior

La resistencia uretral representa el conjunto de las fuerzas que se oponen, permanentemente, a la salida de la orina. La obstrucción del tracto urinario inferior se produce cuando la resistencia uretral durante el vaciado está aumentada.

La obstrucción puede ser debida a causas funcionales por un aumento de la actividad contráctil de la musculatura uretral u orgánicas por una compresión uretral o una disminución de la luz de la uretra⁶⁴ (figura 15).

1.2 FISIOPATOLOGIA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

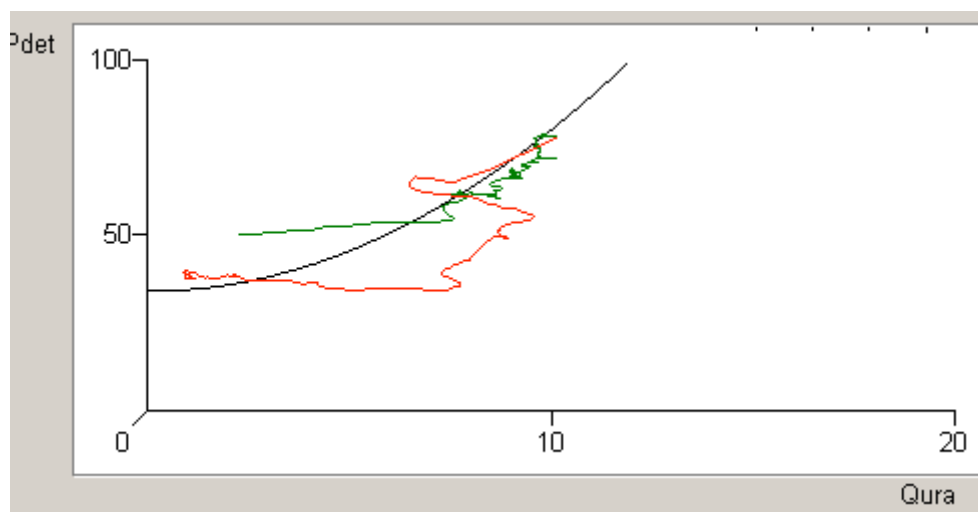
Figura 15.-Videourodinámica miccional. Obstrucción del tracto urinario inferior



De arriba abajo presión abdominal, presión vesical, presión del detrusor, electromiografía, flujo miccional y volumen miccional. Se observa un flujo máximo de 10 ml/s y una presión a flujo máximo de 90 cm H₂O. La videocistografía miccional muestra una estenosis en la uretra penecana.

Se considera que existe obstrucción del tracto urinario inferior cuando para mantener un mismo flujo de orina es preciso aumentar la presión del detrusor. Por eso, para realizar un diagnóstico de obstrucción es preciso relacionar la presión del detrusor durante la fase miccional con su correspondiente flujo urinario. De esta manera se representa gráficamente un diagrama presión detrusor-flujo miccional (figura 26).

Figura 16.- Diagrama presión del detrusor/ flujo miccional.



En ordenadas presión del detrusor, en abscisas flujo miccional. La línea quebrada representa los distintos valores de presión del detrusor y su correspondiente flujo miccional durante toda la micción. La línea verde representa la primera parte de la micción (hasta el flujo máximo) y la línea roja la segunda parte (hasta el final de la micción). La línea curva negra representa la ecuación teórica de la PURR de Schaefer que se ajusta al diagrama de presión detrusor-flujo miccional.

A partir de ese diagrama, ajustando los valores obtenidos a ecuaciones teóricas derivadas a partir de la dinámica de fluidos como la ecuación de Bernouilli, es posible determinar si la presión del detrusor correspondiente al flujo miccional está elevada y por lo tanto existe obstrucción del tracto urinario inferior.

Además es posible teóricamente analizar si esa obstrucción se debe a una compresión extrínseca de la uretra, como en el caso de la hipertrofia prostática del varón, a una disminución del área de sección uretral, como sucede en la estenosis de uretra o a una combinación de ambos tipos de obstrucción, característica de la hipertrofia o esclerosis de cuello vesical⁶⁹.

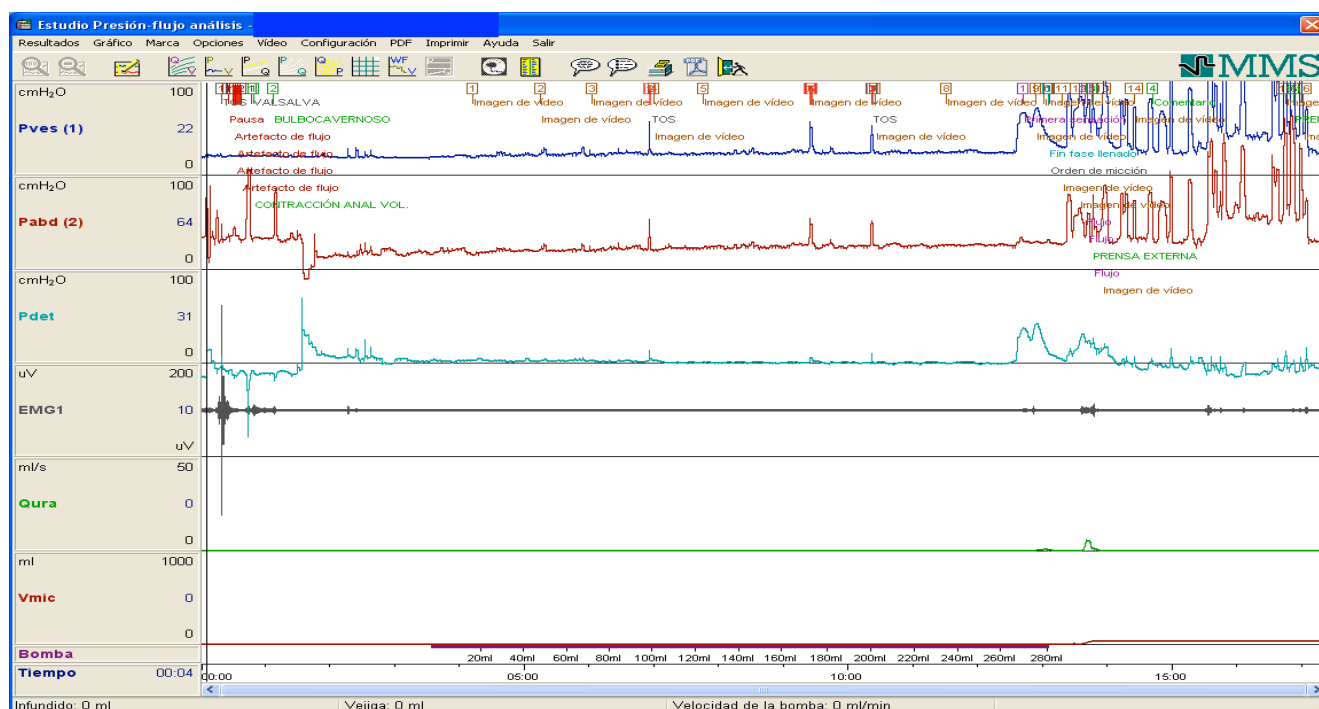
1.2 FISIOPATOLOGIA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

También es posible determinar la naturaleza funcional u orgánica de la obstrucción analizando las variaciones de los valores de presión del detrusor y flujo miccional respecto de los valores teóricos propuestos por las ecuaciones de flujo⁷⁰.

1.2.2.2 Afectación de la contractilidad del detrusor

Se define como afectación de la capacidad contráctil del detrusor o detrusor hipoactivo la disminución de la fuerza o la duración de la contracción del detrusor que origina un aumento del tiempo de vaciado o un vaciado incompleto de la vejiga⁶⁴ (figura 17).

Figura 17.- Estudio presión/ flujo Insuficiencia contráctil del detrusor.



De arriba abajo presión abdominal, presión vesical, presión del detrusor, electromiografía, flujo miccional y volumen miccional. Se observa un flujo miccional máximo de 5 ml/s y una presión a flujo máximo de 20 cm H₂O. Además hay una contracción de la prensa abdominal.

La contracción del detrusor es la fuente de energía que impulsa a la orina a través de la uretra venciendo su resistencia uretral. Mediante esta contracción la energía química almacenada en forma de ATP se transforma en energía mecánica.

Para medir la contractilidad del detrusor se mide la potencia contráctil o cantidad de energía liberada por unidad de tiempo. Hill comprobó que cada músculo tiene una potencia contráctil característica que puede utilizar de dos maneras opuestas: o aumentando su fuerza contráctil o aumentando su velocidad de contracción⁷¹.

Aplicando la ecuación de Hill al detrusor es posible elaborar parámetros que nos permiten medir la contractilidad del detrusor⁷².

1.2 FISIOPATOLOGIA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

1.3 *Disfunción Neurógena del Tracto Urinario Inferior (DNTUI)*

1.3.1 Definición, epidemiología y etiología de la DNTUI.

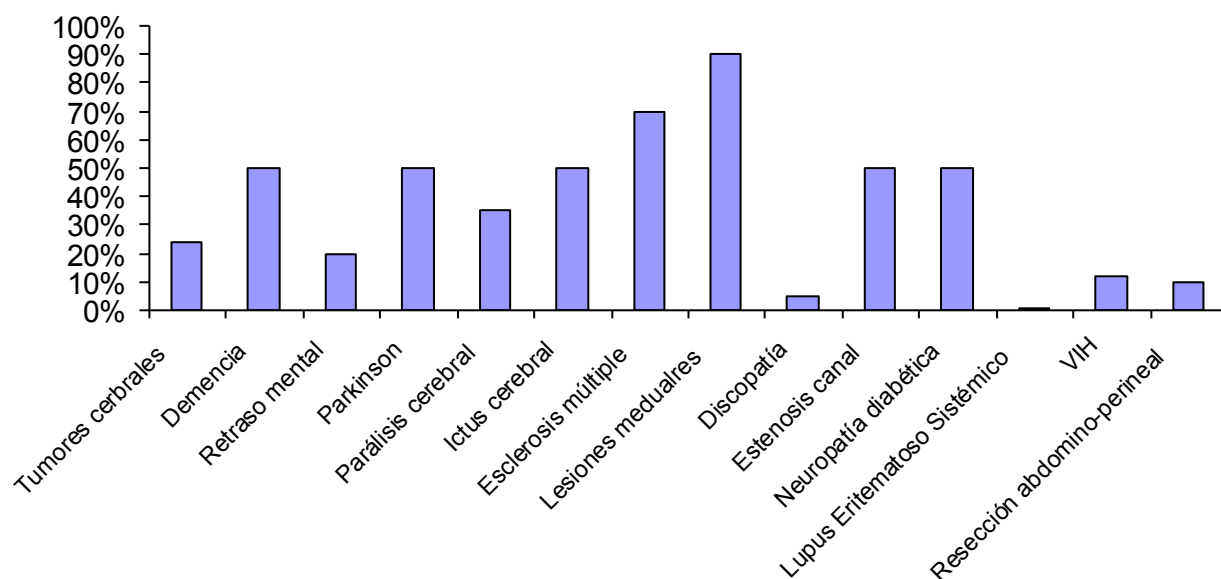
La Disfunción Neurógena del Tracto Urinario Inferior (DNTUI) se define como la alteración de la función del Tracto Urinario Inferior secundaria a una enfermedad confirmada de la inervación⁷³.

La DNTUI puede ser la consecuencia de diversas enfermedades y episodios que afectan a los elementos nerviosos que controlan al Tracto Urinario Inferior. La disfunción de las vías urinarias inferiores resultante depende claramente de la localización y extensión de la lesión neurológica.

No hay cifras relativas a la prevalencia global de DNTUI en la población general, pero sí se dispone de datos sobre la prevalencia de los trastornos subyacentes y el riesgo relativo de éstos en cuanto a la aparición de DNTUI. (Figura 18).

Figura 18.- Prevalencia de DNTUI en diversas enfermedades neurológicas

1.3 DISFUNCIÓN NEURÓGENA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR (DNTUI)



Es importante tener en cuenta que la mayor parte de estos datos ponen de manifiesto un intervalo muy amplio de cifras de prevalencia debido al bajo grado de comprobación científica existente en la mayoría de los datos publicados y al pequeño tamaño de las muestras.

1.3.1.1 Lesiones córtex cerebral

1.3.1.1.1 Tumores cerebrales.

Para Andrew and Nathan, los tumores cerebrales causan DNTUI en el 24 % de los pacientes⁷⁴. Sin embargo, lo que más se ha publicado han sido casos clínicos o pequeñas series⁷⁵. En una serie de pacientes con tumores cerebrales se comunicó dificultad miccional en 46/152 (30 %) con tumores en la fosa posterior, mientras que sólo se observó incontinencia urinaria en tres (1,9 %). Por su parte Regnier et al, constatan retención urinaria en 12/17 (71 %) niños con gliomas pontinos⁷⁶.

1.3 DISFUNCIÓN NEURÓGENA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR (DNTUI)

1.3.1.1.2 Demencia

No es fácil distinguir la DNTUI asociada a demencia de la debida a alteraciones de la vejiga relacionadas con la edad y otras enfermedades coexistentes, por lo que se desconoce la incidencia real de incontinencia urinaria causada por demencia. Sin embargo, se ha demostrado que la incontinencia urinaria es mucho más frecuente en los ancianos con demencia que en aquellos sin demencia⁷⁷.

Las enfermedades de Alzheimer, Binswanger, Nasu-Hakola y Pick y la demencia con cuerpos de Lewy causan con frecuencia DNTUI inespecífica⁷⁸. Se ha comunicado que la aparición de incontinencia urinaria oscila entre el 23 % y 48 % de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. El comienzo de la incontinencia urinaria suele guardar relación con la progresión de la enfermedad. La proporción varones/mujeres de incontinencia relacionada con demencia es de 1/15.

1.3 DISFUNCIÓN NEURÓGENA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR (DNTUI)

1.3.1.1.3 Enfermedades cerebrovasculares

Las enfermedades cerebrovasculares (CV), causan hemiplejía con DNTUI e incontinencia urinaria residual en el 20 % al 50 % de los pacientes⁷⁹, con una prevalencia decreciente en el período posterior a la lesión. Sakakibara et al, en 1996, refieren que el 53 % de los pacientes con enfermedades CV manifestó síntomas urinarios importantes al cabo de 3 meses⁷⁹. Sin el tratamiento adecuado, a los 6 meses de la enfermedad CV, el 20 % al 30 % de los pacientes todavía presentaba incontinencia urinaria. El hallazgo cistomanométrico más frecuente consistió en hiperactividad del detrusor⁷⁹.

En 39 pacientes con ictus troncoencefálicos, aparecieron síntomas urinarios en casi el 50 %, nicturia y dificultad para orinar en el 28 %, retención urinaria en el 21 % e incontinencia urinaria en el 8 %. Se han publicado varios casos clínicos de dificultad miccional en presencia diversa.

1.3.1.1.4 Otras lesiones corticales

En el retraso mental, dependiendo del grado del trastorno, se ha descrito DNTUI en el 12 % al 65 % de los casos⁸⁰. En la parálisis cerebral se ha descrito DNTUI en aproximadamente el 30 la 40 % de los afectados⁸¹. Sólo se han publicado casos clínicos de DNTUI en hidrocefalia normotensiva⁸².

1.3.1.2 Enfermedades de los ganglios basales

La enfermedad de Parkinson se acompaña de DNTUI en el 37,9 % la 70 % de los casos⁸³.

Hattori et al.⁸⁴ describieron que el 60 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson manifiesta síntomas urinarios. Sin embargo, Gray y cols.⁸⁵ comunicaron que los trastornos funcionales del Tracto Urinario Inferior en la enfermedad de Parkinson no son específicos de la enfermedad y sólo se correlacionan con la edad. En estudios controlados recientes se ha obtenido una prevalencia de síntomas del TUI, del 27 % al 63,9 % mediante cuestionarios validados^{86 87}, o del 53 % en los varones y el 63 % en las mujeres mediante un cuestionario no validado, que incluyó una categoría de incontinencia urinaria⁸⁷, siendo todos estos valores significativamente mayores que en los controles sanos. En la mayoría de los casos, el inicio de la disfunción vesical se produjo tras la aparición del trastorno motor.

En el raro síndrome de Shy-Drager, casi todos los pacientes presentan DNTUI, con incontinencia en el 73 %⁸⁸.

1.3.1.3 Lesiones medulares

Las lesiones medulares pueden ser traumáticas, vasculares, médicas o congénitas. Una incidencia de 30 a 40 casos nuevos por millón de habitantes es la media aceptada en Estados Unidos. La mayoría de estos pacientes presentarán DNTUI⁸⁹.

1.3.1.3.1 Mielomeningocele

La prevalencia de espina bífida y otros defectos congénitos del tubo neural en el Reino Unido es de 8 a 9 por 10.000 personas entre 10 y 69 años, con una mayor prevalencia en el grupo de 25 a 29 años⁹⁰, y en los Estados Unidos es de 1 por cada 1.000

1.3 DISFUNCIÓN NEURÓGENA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR (DNTUI)

partos⁸⁹. La incidencia de disfunción uretrovesical en el mielomeningocele no se conoce por completo, aunque en la mayoría de los estudios se indica que es muy elevada, del 90 % al 97 %⁸⁹. Alrededor del 50 % de estos niños manifestará una disinergia detrusor-esfínter periuretral (DDEP)^{90,91}.

1.3.1.3.2 Discopatía

Se ha comunicado que esta afección causa DNTUI en el 28 % y el 87 % de los pacientes⁹². La aparición de un síndrome de la cola de caballo por prolapso central de discos lumbares es relativamente rara y corresponde a aproximadamente el 1 % al 5 % de los discos lumbares prolapsados. Se han descrito casos de DNTUI sin síndrome de la cola de caballo⁹³.

1.3.1.3.3 Estenosis raquídea y cirugía vertebral

Cerca del 50 % de los pacientes que solicitan ayuda por dolor incontrolable en las extremidades inferiores debido a estenosis raquídea refiere síntomas de DNTUI, como una sensación de vaciamiento incompleto de la vejiga, dificultad para iniciar la micción, incontinencia, nicturia e infecciones urinarias (IU)⁹⁴. Estos síntomas pueden pasarse por alto o atribuirse a trastornos urológicos primarios, con un 61 %-62 % de afectados por DNTUI⁹⁴. La prevalencia de vejiga neurógena se relaciona de manera más significativa con el diámetro anteroposterior del saco dural que con su área transversal.

La cirugía vertebral guarda relación con una DNTUI en el 38 % al 60 % de los pacientes⁹⁵.

1.3.1.4 Neuropatías periféricas

1.3.1.4.1 Neuropatía diabética

Este trastorno metabólico frecuente tiene una prevalencia aproximada del 2,5 % en la población estadounidense, si bien la enfermedad puede ser subclínica durante muchos años. No existen criterios específicos de neuropatía secundaria en esta enfermedad, aunque normalmente se acepta que el 50 % de los pacientes presentará una neuropatía somática, de los que el 75 % al 100 % manifestará una DNTUI ⁹⁶. Los pacientes diabéticos sufren diversas polineuropatías, de modo que se comunica una ‘cistopatía diabética’ en el 43 % al 87 % de los diabéticos insulino dependientes sin diferencias en cuanto a sexo o edad. También se describe en alrededor del 25 % de los diabéticos tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales ⁹⁶.

1.3.1.4.2 Neuropatía alcohólica

El consumo excesivo de alcohol provoca, con el tiempo, una neuropatía periférica. Su prevalencia comunicada varía enormemente entre el 5 % al 15 % y el 64 % ⁹⁷. La existencia de una DNTUI es más probable en los pacientes con cirrosis hepática. El sistema nervioso parasimpático resulta más afectado que el sistema nervioso simpático ⁹⁷.

1.3.1.4.3 Cirugía radical pelviana

Se ha descrito que la resección abdominoperineal del recto causa DNTUI en hasta el 50 % de los pacientes ⁹⁸. En un estudio se ha comunicado que la DNTUI sigue siendo un problema a largo plazo en tan sólo el 10 % ⁹⁹; sin embargo, no está claro si este hecho obedeció a que la lesión neurológica se curó o a que la rehabilitación vesical tuvo éxito. Se ha comprobado que la prevención quirúrgica con conservación nerviosa es importante.

1.3 DISFUNCIÓN NEURÓGENA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR (DNTUI)

Se ha descrito una DNTUI tras una histerectomía simple⁹⁹ y en el 8 % al 57 % de las pacientes sometidas a una histerectomía radical o radioterapia pélvica por un cáncer de cuello uterino¹⁰⁰. La prevención quirúrgica puede utilizarse para evitarla. Se ha demostrado una disfunción neurológica del suelo de la pelvis después de una prostatectomía radical¹⁰¹.

1.3.1.4.4 Otras neuropatías

Entre las neuropatías periféricas menos prevalentes figuran. La porfiria: se produce dilatación vesical en hasta el 12 % de los pacientes. La sarcoidosis: la DNTUI es infrecuente. El herpes zóster lumbosacro y herpes genital: la incidencia de disfunción de las VUI llega a ser del 28 % cuando sólo se tienen en cuenta los pacientes con afectación de dermatomas lumbosacros. La incidencia global es del 4 %. La DNTUI es transitoria en la mayoría de los pacientes. El síndrome de Guillain-Barré: la prevalencia de trastornos miccionales varía entre el 25 % y más del 80 %, si bien son regresivos en la mayoría de los casos. La incidencia real es incierta porque, durante la fase aguda, los pacientes suelen ser tratados mediante una sonda permanente.

1.3.1.5 Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple causa DNTUI en el 50 % al 90 % de los pacientes¹⁰². La incidencia comunicada de disfunción miccional en la esclerosis múltiple es del 33 % al 52 % en pacientes seleccionados de forma consecutiva, con independencia de los síntomas urinarios. Esta incidencia está relacionada con el grado de discapacidad del paciente¹⁰². Hay casi un 100 % de posibilidades de presentar disfunción del TUI cuando estos pacientes experimentan problemas para caminar. La DNTUI es el síntoma inicial en el 2 % al 12 % de los pacientes y este hallazgo llega a ser del 34 % en algunos estudios¹⁰². La disfunción de las TUI aparece principalmente en los 10 años siguientes al diagnóstico.

1.3.1.6 Enfermedades sistémicas

La afectación del sistema nervioso se produce en aproximadamente la mitad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Pueden aparecer síntomas de disfunción del TUI, aunque los datos de prevalencia son infrecuentes y deparan una incidencia del 1 %¹⁰³.

Se han descrito problemas miccionales en el 12 % de los pacientes infectados por el VIH, sobre todo en las fases avanzadas de la enfermedad¹⁰⁴.

1.3 DISFUNCIÓN NEURÓGENA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR (DNTUI)

1.3.2 Clasificación de la Disfunción Neurógena del Tracto Urinario Inferior

La clasificación de la DNTUI ayuda a comprenderla y tratarla y proporciona una terminología normalizada de los procesos patológicos. La función normal del TUI depende de la integración nerviosa en y entre los sistemas nerviosos periférico y central (medular y encefálico). El tipo evidente de DNTUI depende de la localización y el alcance de la lesión: suprapontina o pontina, medular suprasacral o infrasacral y periférica¹⁰⁵.

Los sistemas de clasificación de la DNTUI se basan en: el sustrato neurológico (tipo y localización de la lesión neurológica)⁶², el sustrato neurourológico (lesión neurológica y DNTUI)¹⁰⁶, el tipo de DNTUI o son estrictamente funcionales⁶⁵. Muchos términos descriptivos han derivado de estos sistemas de clasificación. Sin embargo, sólo se encuentran normalizados en relación con un sistema concreto, apenas tienen significado fuera del sistema y en ocasiones resultan confusos.

No hay ningún sistema de clasificación perfecto. Los sistemas de clasificación neurológicos, según la naturaleza, no pueden describir la DNTUI completamente y viceversa. Existen variaciones individuales en la DNTUI causada por una lesión neurológica concreta, de modo que la descripción de la DNTUI ha de individualizarse para un paciente determinado.

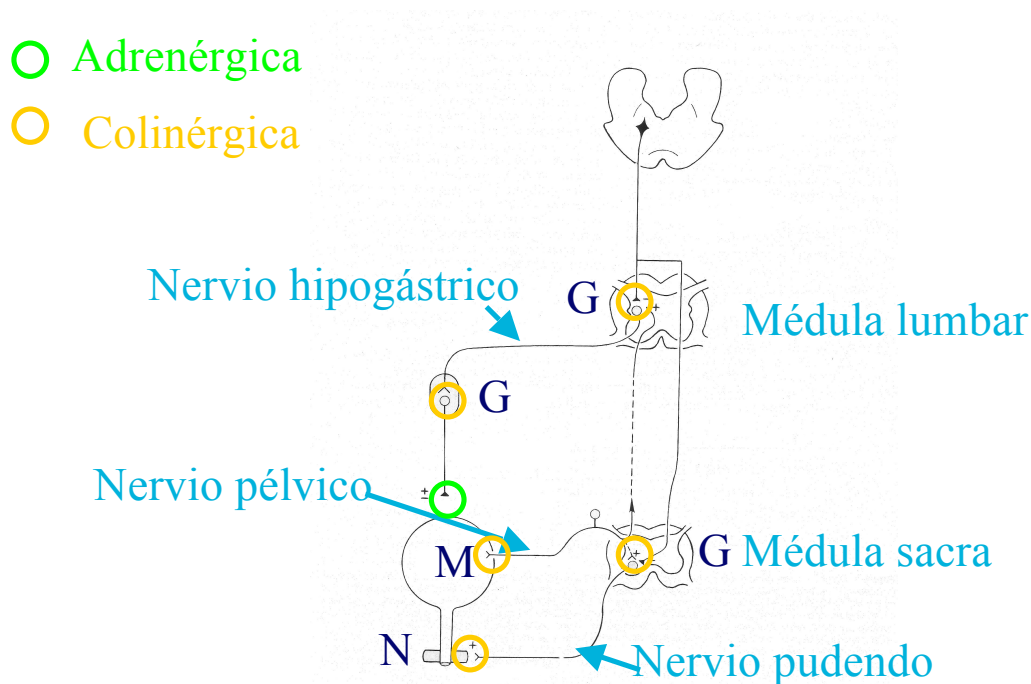
Madersbacher¹⁰⁷ presentó una clasificación muy sencilla, centrada fundamentalmente en las consecuencias terapéuticas. Se basa en el concepto clínico de que existe una diferenciación importante en el diagnóstico entre las situaciones de presión alta y baja del detrusor durante la fase de llenado y la relajación del esfínter uretral y la ausencia de relajación o DDEP (Disinergia Detrusor esfínter Periruetral), durante la fase de

1.3 DISFUNCIÓN NEURÓGENA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR (DNTUI)

evacuación. Un esfínter no relajado o la DDEP provocan una presión alta del detrusor durante la fase de evacuación.

En la figura 19 se resume de manera sencilla la innervación del TUI para después aplicarlo a la clasificación de lesión del TUI que hemos utilizado para la realización de nuestro trabajo (figura 20).

Figura 19.- Neurofisiología del TUI



El parasimpático inerva la vejiga a través del nervio pélvico y estimula los receptores muscarínicos (M) originando la contracción vesical. Su núcleo medular se localiza en la médula sacra.

La innervación voluntaria tiene como órgano diana el esfínter periuretral a través del nervio pudendo. Estimula los receptores nicotínicos (N), provocando su contracción. Su núcleo medular está en el mismo nivel que el parasimpático: la médula sacra.

El simpático inerva el cuello vesical y la uretra a través del nervio hipogástrico y actúa sobre los receptores α -adrenérgicos, originando su contracción. Su núcleo medular se sitúa a nivel lumbar (más alto que el parasimpático y el pudendo).

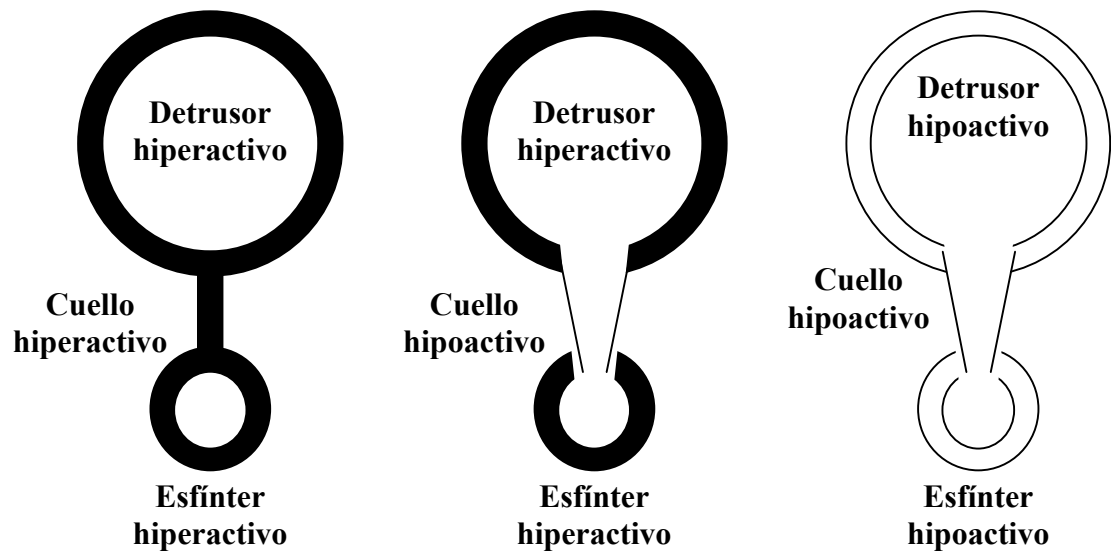
La sinapsis postganglionares (G) se establece en los ganglios paravertebrales (simpático) o a nivel medular.

1.3 DISFUNCIÓN NEURÓGENA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR (DNTUI)

Para el estudio y posterior clasificación del RVU en los pacientes con DNTUI, nosotros seguimos una “clasificación de Madersbacher modificada”, donde se resume las principales DNTUI según su lesión medular (Figura 20).

1.3 DISFUNCIÓN NEURÓGENA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR (DNTUI)

Figura 20.-Clasificación de Madersbacher modificada



Basándonos en esta clasificación definimos tres tipos básicos de DNTUI

1.3 DISFUNCIÓN NEURÓGENA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR (DNTUI)

1.3.2.1 Lesión Tipo Neurona Motora Superior Medular Rostral

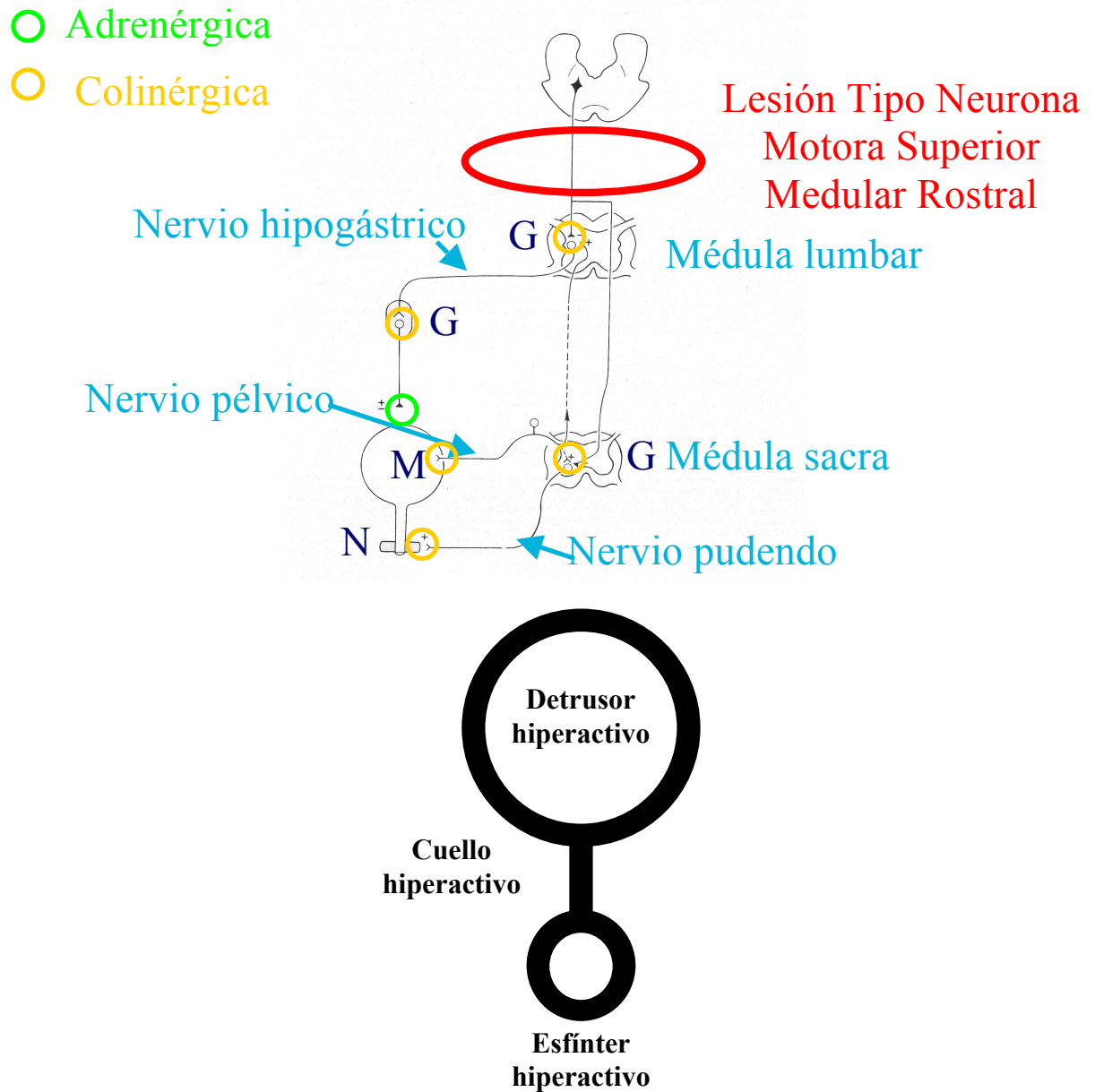
Definida como la lesión medular por encima del centro simpático (D10-L2).

Se trata de una lesión medular que comprende tanto las tetraplejias (lesión por encima de D4), como algunas paraplejias (lesión entre D4 y D10).

Origina una lesión medular que afecta a la comunicación entre la primera neurona motora situada en la medula y la segunda neurona situada en el mesencéfalo de los tres tipos de inervación del TUI (simpático, parasimpático y pudendo) (Figura 21).

1.3 DISFUNCIÓN NEURÓGENA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR (DNTUI)

Figura 21.- Lesión Tipo Neurona Motora Superior Medular Rostral



Funcionalmente se caracteriza por las siguientes alteraciones:

- La vejiga es hiperactiva
- El cuello vesical está cerrado durante la micción (cuello hiperactivo).

También se denomina a esta condición disinergia detrusor-cuello vesical.

1.3 DISFUNCIÓN NEURÓGENA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR (DNTUI)

- El esfínter estriado de la uretra se contrae durante la micción (esfínter uretral hiperactivo) o disinergia detrusor-esfínter periuretral (DDEP)

1.3.2.2 Lesión Tipo Neurona Motora Superior Medular Caudal

Definida como la lesión medular por encima del centro sacro (S2-S4), pero por debajo del centro medular simpático (D10-L2).

Se trata de una lesión que comprende a las paraplejias.

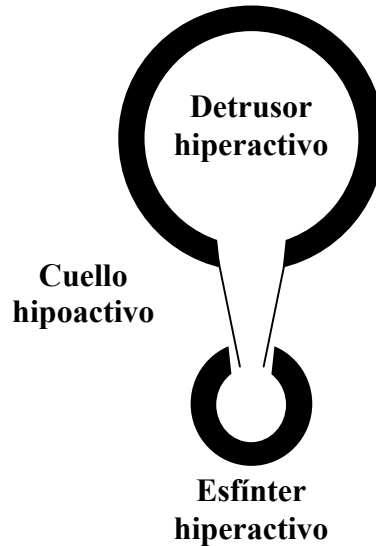
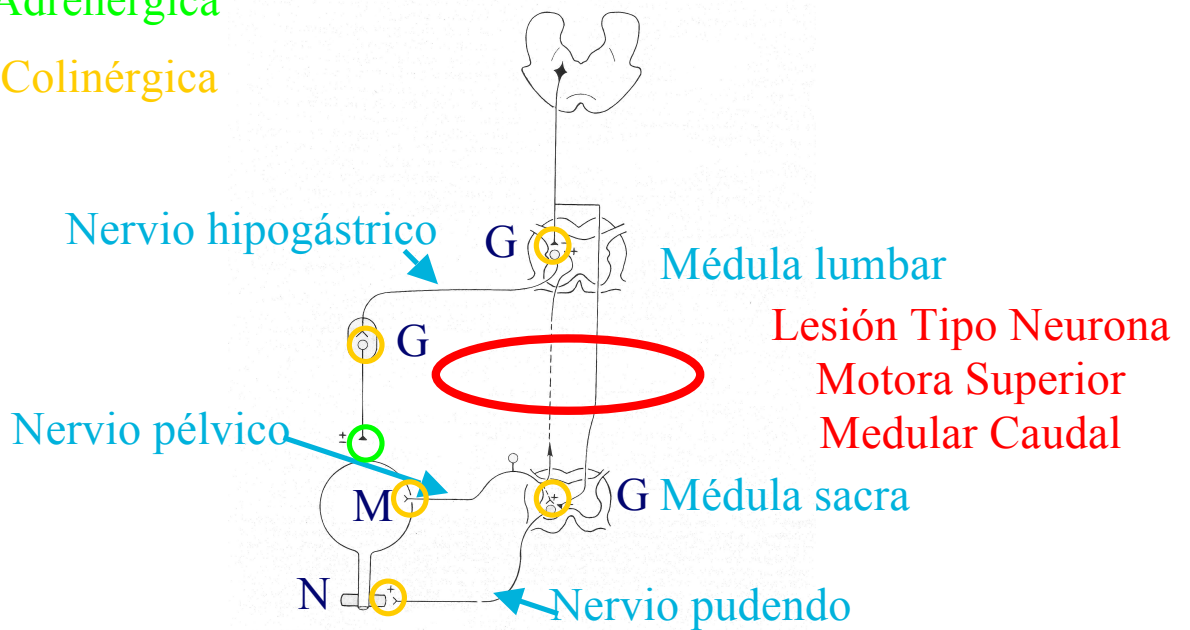
Origina una lesión medular que afecta a la comunicación entre la primera neurona motora situada en la medula sacra donde se sitúa en centro medular parasimpático y pudendo y la segunda neurona situada en el mesencéfalo. Por el contrario como la lesión medular está por debajo del centro simpático (D10-L2), en este caso se originará una descentralización simpática o lesión tipo Neurona Motora Inferior simpática (figura 22).

1.3 DISFUNCIÓN NEURÓGENA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR (DNTUI)

Figura 22.- Lesión Tipo Neurona Motora Superior Medular Caudal

○ Adrenérgica

○ Colinérgica



Funcionalmente se caracteriza por las siguientes alteraciones:

- La vejiga es hiperactiva
- El cuello vesical está abierto durante el llenado (cuello hipoactivo) o descentralización simpática.

1.3 DISFUNCIÓN NEURÓGENA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR (DNTUI)

- El esfínter estriado de la uretra se contrae durante la micción (esfínter uretral hiperactivo) o disinergia detrusor-esfínter periuretral (DDEP).

1.3.2.3 Lesión tipo Neurona Motora Inferior

Definida como la lesión por debajo a nivel del centro medular sacro (S2-S4).

Se trata de una lesión que comprende a las lesiones de las metámeras sacras y del filum terminale o cauda equina.

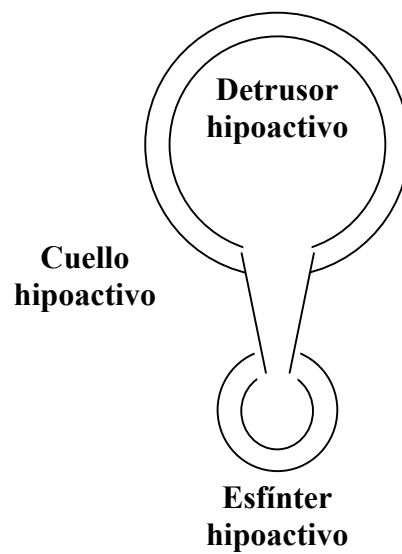
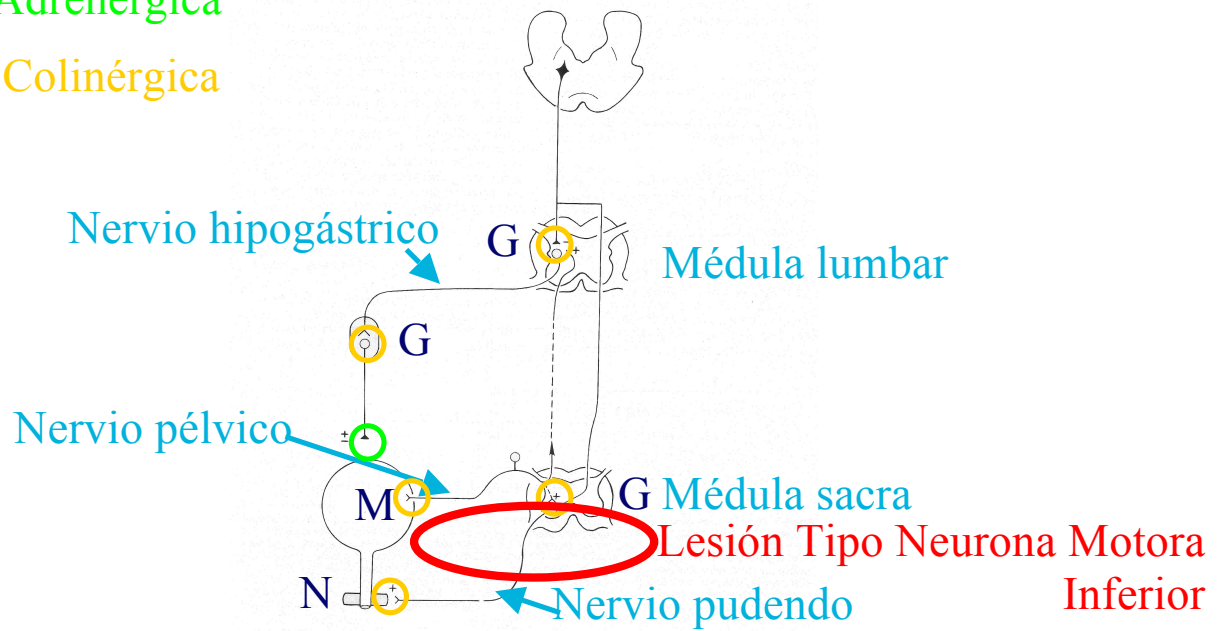
Origina una lesión por debajo de la primera neurona motora de los tres tipos de inervación, por lo que recibe el nombre de lesión tipo Neurona Motora Inferior (figura 23).

1.3 DISFUNCIÓN NEURÓGENA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR (DNTUI)

Figura 23.- Lesión tipo Neurona Motora Inferior

○ Adrenérgica

○ Colinérgica



1.3 DISFUNCIÓN NEURÓGENA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR (DNTUI)

Funcionalmente se caracteriza por las siguientes alteraciones:

- La vejiga no se contrae (hipoactivo)
- El cuello vesical está abierto durante el llenado (cuello hipoactivo) o descentralización simpática.
- El esfínter estriado de la uretra no se contrae durante la micción (esfínter uretral hipoactivo).

1.4 Reflujo Vesicoureteral (RVU)

1.4.1 Definición y epidemiología.

El Reflujo Vesicoureteral (RVU), se define como el flujo retrógrado anormal desde la vejiga hacia el uréter y posiblemente hacia el riñón¹⁰⁸.

Un estudio de la década de 1950 refiere un índice de RVU del 1% en una población de niños sanos sometidos a una cistografía sistemática¹⁰⁹, y un metaanálisis de 250 artículos revela que sólo el 31,3% de los niños que presentan una infección urinaria sufre RVU¹⁰⁹.

La prevalencia del RVU en la población general es difícil de evaluar: la detección masiva en personas sanas es imposible desde el punto de vista ético, debido a los métodos invasivos necesarios para el diagnóstico.

El RVU en pacientes con lesión medular es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad. Tiene una incidencia superior (13-23%)¹¹⁰ a la población sana adulta (5%)¹¹¹

1.4.2 Fisiopatología del reflujo vesicoureteral

El reflujo vesicoureteral es una patología no infrecuente en niños. Según Bailey¹¹² estaría presente entre el 0,4% y el 1,8% de los niños. Se ha propuesto como causa del reflujo en niños una malformación congénita de la yema ureteral que se originaría demasiado cerca de la vejiga lo que acortaría su trayecto submucoso. De esta manera se impide el efecto válvula que comprime al uréter contra la vejiga durante el llenado vesical impidiendo el reflujo. Esta sería la causa del denominado reflujo vesicoureteral primario¹¹³.

Frente al reflujo vesicoureteral primario, también en niños se describió el reflujo vesicoureteral asociado a un aumento de presión intravesical bien por valvas uretrales o en

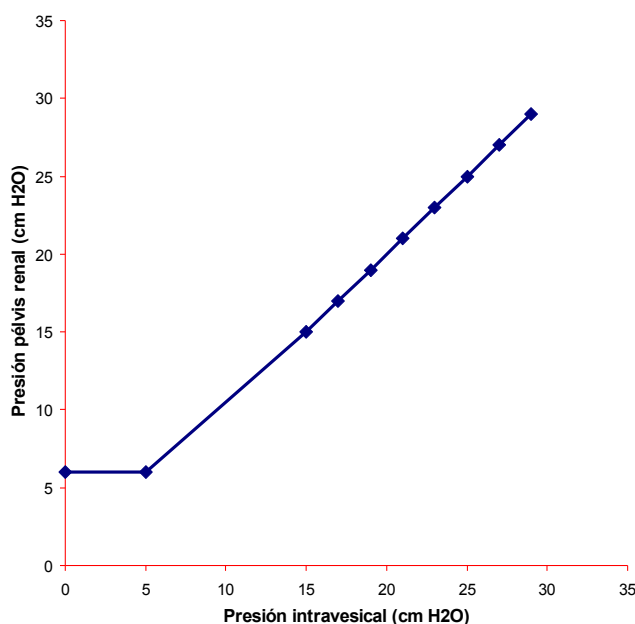
1.4 REFLUJO VESICoureTERAL (RVU)

caso de disfunción neurógena del tracto urinario inferior denominándose a este segundo tipo reflujo vesicoureteral secundario¹⁰⁸.

Jorgensen⁴, demostró experimentalmente en animales la importancia de la obstrucción del tracto urinario inferior para el mantenimiento del reflujo. Cuando el aumento de presión intravesical sobrepasa el mecanismo antirreflujo, se eleva la presión retrógradamente hasta la pelvis renal.

Si el mecanismo antirreflujo es competente no ocurre reflujo a pesar de que la presión en la pelvis renal es menor que la presión intravesical. Únicamente cuando la presión intravesical aumenta bruscamente la presión en la pelvis renal se equipara linealmente con la presión intravesical. (figura 34)

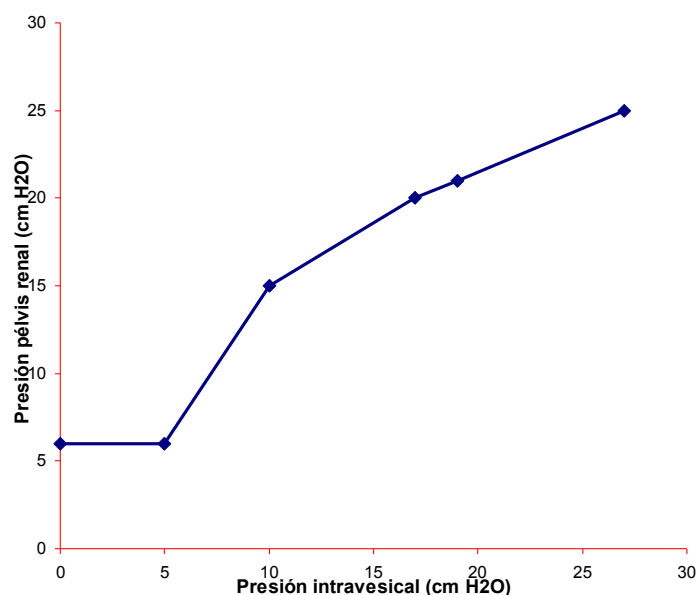
Figura 24.- Relación entre la presión vesical y en la pelvis renal con mecanismo antirreflujo competente



Al alcanzar la presión intravesical cierto umbral se sobrepasa el mecanismo antirreflujo. Entoces, se origina en primer lugar un brusco incremento de la presión en la

pelvis renal (indicando la presencia de una obstrucción funcional del tracto urinario superior) y posteriormente se mantiene la relación lineal entre ambas presiones.(figura 35).

Figura 25.- Relación entre la presión vesical y en la pelvis renal con mecanismo antirreflujo incompetente



En el caso de la disfunción neurógena del tracto urinario inferior se han descrito dos circunstancias en las que la presión intravesical aumenta¹¹⁴:

- La alteración de la acomodación vesical
- La hiperactividad neurógena del detrusor con disinergia detrusor esfínter periuretral.

En 1981 McGuire ¹¹⁵ fue el primero en observar en niños con mielomeningocele que existe un deterioro del tracto urinario superior cuando la presión de llenado o la presión del detrusor a la que ocurre la incontinencia (Detrusor leak point pressure) superan los 40

1.4 REFLUJO VESICoureTERAL (RVU)

cm H₂O. A partir de entonces estos niños se clasifican en pacientes de alto o bajo riesgo según el valor de este parámetro. Posteriormente se ha considerado este parámetro como un índice de acomodación vesical¹¹⁶, por lo que algunos autores consideran como factor de riesgo una acomodación vesical inferior a 9 ml/ cm H₂O¹¹⁷. Esta alteración también se considera un factor de riesgo de reflujo vesicoureteral en adultos con disfunción neurógena^{118 119 120}.

Posteriores estudios en niños con mielodisplasia han confirmado que tanto la acomodación disminuida como la obstrucción funcional por disinergia detrusor-esfínter periuretral son dos factores de riesgo independientes para la aparición de reflujo vesicoureteral¹²¹.

La importancia de la obstrucción funcional del tracto urinario inferior por disinergia detrusor esfínter periuretral como factor de riesgo de reflujo vesicoureteral en niños con mielodisplasia ha sido corroborada por otros autores¹²².

En adultos con disfunción neurógena del tracto urinario inferior se ha descrito la relación entre la disinergia detrusor esfínter periuretral y el reflujo vesicoureteral¹²³.

En adultos sin lesión medular se ha reseñado que el reflujo vesicoureteral es mucho mas frecuente la presencia de un aumento de la actividad electromiográfica perineal durante la micción (micción no coordinada)¹²⁴. En varones también se ha descrito la asociación de reflujo vesicoureteral y obstrucción prostática¹²⁵.

La importancia de la prensa abdominal como factor de riesgo de reflujo vesicoureteral ha sido apuntada por algunos autores como Wang et al, quienes encuentran un mayor porcentaje de detrusores acontráctiles en niños con deterioro del tracto urinario superior y disfunción neurógena vesicoureteral. También se ha comunicado la aparición de reflujo vesicoureteral en pacientes adultos con disfunción neurógena y micción con

prensa¹²⁶, Virseda et al¹²⁷ también encuentran una relación entre la micción con prensa abdominal y el reflujo vesicoureteral.

Es posible también que una lesión selectiva de la innervación simpática origine directamente reflujo vesicoureteral en estos pacientes por alteración de los reflejos simpáticos que intervienen en el tono de la musculatura de la unión uretero-vesical, aunque la presión intravesical no esté elevada⁴.

Una última cuestión queda por dilucidar: ¿puede un reflujo vesicoureteral secundario dañar el mecanismo antirreflujo y de esta manera provocar un reflujo que sea independiente de la alteración funcional del tracto urinario inferior? Para Salinas et al¹²⁸, esta circunstancia es posible, denominando a esta condición reflujo pasivo evolucionado.

1.4.3 Complicaciones del Reflujo Vesicoureteral.

1.4.3.1 Lesiones renales

En 1923, Graves y Davidoff¹²⁹ fueron los primeros autores en establecer que el RVU no existe en los seres humanos sanos. A partir de esas evaluaciones estadísticas el RVU se considera patológico, sobre todo cuando se asocia a lesiones renales.

Hodson y Edwards se encuentran entre los primeros autores en probar la existencia de una correlación entre el RVU y las lesiones renales¹³⁰. Así, el 30-60% de las unidades renales que presentan reflujo se acompañan de lesiones renales en el momento del diagnóstico¹³¹.

1.4 REFLUJO VESICoureTERAL (RVU)

Esas anomalías renales pueden ser congénitas (es decir, relacionadas con un desarrollo anómalo del tejido renal), como lo demuestran varios estudios prospectivos de reflujo de diagnóstico prenatal (DPN). En uno de ellos, efectuado con 108 niños, las lesiones estaban presentes al nacimiento en el 36% de las unidades renales que mostraban reflujo¹³². Los varones sufrirían más este tipo de anomalías renales congénitas¹³³. Algunos estudios experimentales indican que estas lesiones de displasia corresponden a una anomalía de la diferenciación del mesonefros en metanefros, sin duda alguna vinculada a una anomalía del desarrollo de la yema ureteral al final del primer mes.

Toda la dificultad en lo que se refiere a esas lesiones renales consiste en que, en la actualidad, no existe un método para distinguir las lesiones congénitas de las adquiridas, ni para saber si una lesión se ha adquirido de novo o si se trata de la evolución natural de un islote de parénquima displásico. Así pues, los términos de cicatrices y nefropatía por reflujo deberían abandonarse por ser demasiado imprecisos. Además, ningún estudio prospectivo destinado a evaluar las consecuencias parenquimatosas de la infección urinaria en la infancia distingue entre el RVU primario o secundario, cuando éste es un elemento esencial del razonamiento.

1.4.3.1.1 Factores de riesgo de lesión renal

Hoy en día se cree que son dos los factores riesgo de influyen en el desarrollo de la nefropatía por reflujo las infecciones urinarias y la obstrucción del tracto urinario inferior.

1.4.3.1.1.1 Infección urinaria

El RVU y la infección urinaria tienen una etiopatogenia distinta e independiente, pero sus efectos se potenciarían entre sí¹³³.

El RVU y la infección urinaria se asocian a menudo, pero en ninguna publicación se confirma una relación de causa-efecto entre ambos. Por el contrario, en un estudio prospectivo se pone de relieve que el 88% de los niños con un RVU diagnosticado por cistografía tiene una orina estéril en el momento del diagnóstico¹³⁴, lo que excluye la infección urinaria como causa de RVU. Además, una gran cantidad de RVU se detecta mediante diagnóstico intrauterino y antes de cualquier episodio infeccioso¹³³. En otro estudio prospectivo se afirma que es posible observar auténticas pielonefritis agudas en ausencia de reflujo demostrable: el 63% de los casos de niños presentan una verdadera pielonefritis en la gammagrafía con ácido dimercapto-succínico (DMSA), pero sin reflujo¹³⁵.

Para muchas publicaciones, el verdadero peligro para el parénquima renal está representado por la asociación RVU con infección urinaria. En trabajos experimentales se ha demostrado que el reflujo transporta la orina infectada al parénquima¹³⁶. En 1976 una revisión retrospectiva basada en muchos años de experiencia documentada comprobó que aquellos niños seguidos sin tratamiento quirúrgico evolucionaron bien sin progresión de las cicatrices renales preexistentes o aparición de nuevo daño renal, si se mantenían libres de infecciones urinarias, aún en presencia de RVU¹³⁷.

Este enfoque llevó a pensar durante varios años que el RVU era el motivo de la infección urinaria y, por consiguiente, que tratar el RVU prevendría los episodios infecciosos. Muchos médicos consideraron entonces que el tratamiento del RVU era la mejor manera de prevenir las lesiones renales, al disminuir la incidencia de infecciones urinarias altas. Esta conducta se ha puesto en duda en varias publicaciones que demostraban lo contrario¹³⁸. El interrogante central sigue siendo cómo se infecta el aparato urinario. Para muchos autores, la principal vía infecciosa es ascendente: desde la vía urinaria inferior a la

1.4 REFLUJO VESICoureTERAL (RVU)

superior. También se han citado otras vías de infección (hematógica y linfática) pero aún no han sido validadas.

1.4.3.1.1.2 Obstrucción del tracto urinario inferior

En el inicio del estudio del RVU se pensó que el reflujo por si mismo podía producir daño renal debido al aumento de presión retrógrada que origina la llegada de orina, denominándose a este proceso efecto martillo de agua (“waterhammer effect”) ¹¹³.

Esta hipótesis estaba fundamentada en la interpretación errónea de los datos experimentales publicadas por Hodson y colaboradores¹³⁹, quienes indujeron RVU en mini pigs cortando la unión vesicoureteral y para asegurar la persistencia del reflujo también crearon una obstrucción del tracto urinario inferior. Al sacrificar los animales comprobaron que el daño renal era evidente en ausencia de infección urinaria. Ransley and Risdon¹⁴⁰ reprodujeron los estudios realizados por Hodson y colaboradores pero sin crear obstrucción urinaria y comprobaron que solo los animales con reflujo e infección urinaria desarrollaron daño renal, mientras que los mini pigs con reflujo estéril permanecieron normales.

Desde entonces es bien conocido que la obstrucción del tracto urinario inferior ocasiona daño renal. En niños se ha comprobado que el grado del reflujo es un factor de riesgo independiente de la aparición de daño renal¹⁴¹, principalmente cuando el reflujo se acompaña con dilatación renal (grado III, IV y V)¹⁴². La hidronefrosis constituye el estadio final de la obstrucción urinaria ⁴.

En pacientes con disfunción neurógena del tracto urinario inferior se ha demostrado una relación directa entre el aumento de presión intravesical, el reflujo vesicoureteral, la hidronefrosis y la lesión renal¹⁴³.

1.4.3.2 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) afecta al 5-27% de los niños que presentan lesiones renales. A pesar de dos estudios (uno prospectivo y otro retrospectivo) de seguimiento a largo plazo de la HTA en estos pacientes, todavía no se puede afirmar si las lesiones renales son la consecuencia de infecciones urinarias y/o de displasia renal^{144 145}. También es difícil saber si los pacientes sin anomalías radiográficas detectables carecen de riesgos de desarrollar una HTA de forma tardía.

1.4.3.3 Insuficiencia renal terminal

Un estudio epidemiológico francés refiere una incidencia de RVU del 12,5% en niños menores de 16 años con insuficiencia renal crónica¹⁴⁶. Según datos de los registros nacionales de pacientes con insuficiencia renal y trasplantes renales, en Italia las lesiones renales acompañantes del RVU causarían el 25% de los casos de insuficiencia renal terminal (IRT) infantil¹⁴⁷, y en Australia el 5-10% de los mismos casos en la población adulta. Otro estudio australiano sostiene que la conducta terapéutica actual del RVU no se acompaña de una disminución de la incidencia de la IRT secundaria¹⁴⁸.

1.4.4 Diagnostico del Reflujo Vesicoureteral

1.4.4.1 Cistografía convencional

La cistografía convencional (figura 26) se ha convertido con los años en la exploración diagnóstica de referencia por su gran especificidad y por el análisis anatómico que permite de las vías urinarias altas y bajas (figuras 27 y 28). Esto se ha establecido de forma empírica, dado que pocos artículos científicos lo documentan. Sin embargo, la sensibilidad diagnóstica es baja, puesto que en el 20% de los casos con una cistografía inicialmente normal se diagnostica de forma secundaria un RVU¹⁴⁹. Este mismo estudio prospectivo confirma que el RVU es un fenómeno dinámico y de gravedad variable en el tiempo y en un mismo paciente. La experiencia clínica lo demuestra con frecuencia; para confirmarlo serían necesarios estudios aleatorizados de nivel de evidencia elevado, pero éstos son difíciles de llevar a cabo por razones éticas (radiaciones).

Figura 26.-: Cistografía convencional: reflujo derecho de grado V.



Dado que el reflujo varía a lo largo del tiempo en un mismo paciente, la Clasificación Radiológica Internacional, establecida en 1985 por Lebowitz¹⁵⁰ y que utiliza la inmensa mayoría de los equipos, quizá no sea el mejor elemento pronóstico de seguimiento, de modo que debería usarse con prudencia.

Al principio, después de una infección urinaria febril y antes de la práctica de una cistografía, se recomendaba el clásico intervalo de espera de 4-6 semanas, en razón de los posibles reflujos transitorios debidos a la inflamación local de la unión ureterovesical. Esta idea admitida fue invalidada por un estudio retrospectivo bien conducido: la existencia y el grado del RVU no se afectan por la fecha de la exploración, si ésta se lleva a cabo una semana o más después del episodio infeccioso (criterios no interpretables antes de una semana).

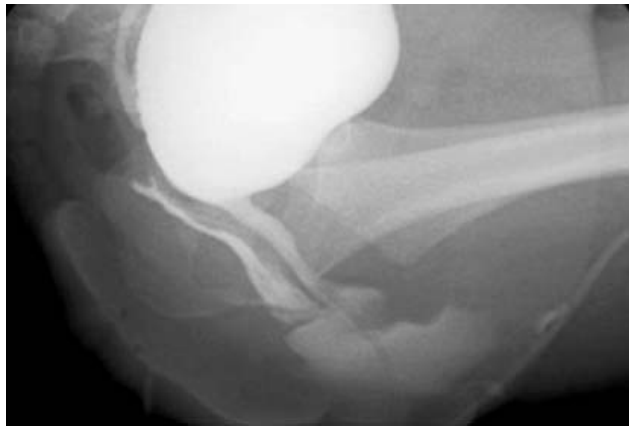
La infección urinaria es una complicación de la cistografía en el 20% de los casos¹⁵¹. Las otras complicaciones son menos frecuentes: disuria, molestias perineales, reacciones de hipersensibilidad, perforación vesical, mala posición del catéter e irradiación¹⁵².

1.4 REFLUJO VESICoureTERAL (RVU)

Figura 27.-Cistografía convencional: disinergia vesicoesfinteriana, paredes vesicales irregulares y divertículo vesical.



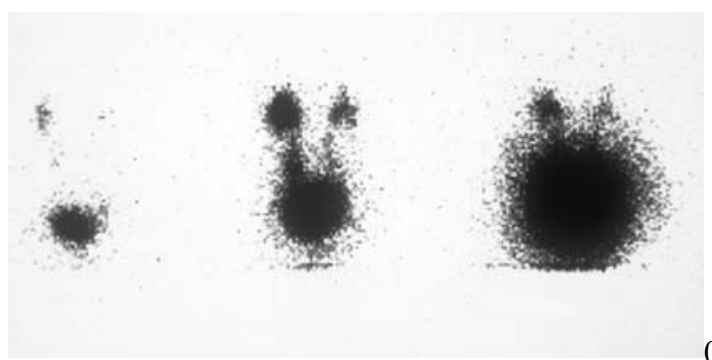
Figura 28.- Cistografía convencional: reflujo vaginal durante la micción y reflujo vesicoureteral.



1.4.4.2 Cistografía isotópica

La ventaja de la cistografía isotópica directa (figura 29), en comparación con la cistografía convencional, es su mayor sensibilidad diagnóstica: respectivamente, el 91% frente al 45%¹⁵³. Esto se debe a la técnica de imagen continua y a una menor irradiación. Sin embargo, este método no brinda suficientes informaciones anatómicas sobre las vías urinarias superiores y la uretra en el varón. Las principales indicaciones de la cistografía isotópica directa son la valoración de las niñas con ecografía normal y el control de los niños sometidos a tratamiento farmacológico.

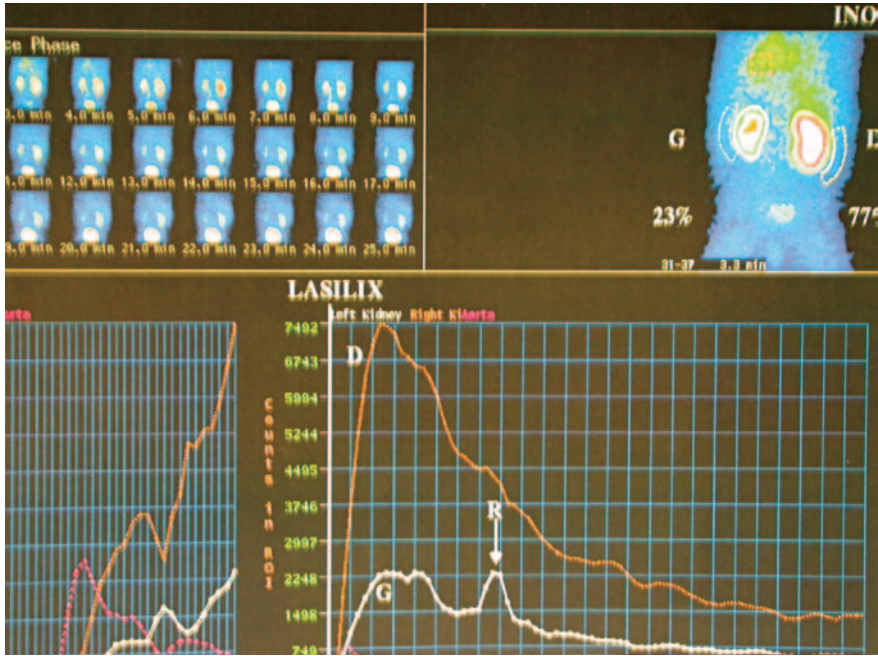
Figura 29.-Cistografía isotópica directa: reflujo vesicoureteral bilateral.



Según un estudio prospectivo en el que se comparaba con las cistografías convencionales y las isotópicas directas, la cistografía isotópica indirecta (figura 30) fracasa en el diagnóstico de más de la mitad de los RVU, incluidos algunos de grado elevado con lesiones renales en la exploración con DMSA¹⁵⁴. Su índice de falsos positivos es del 15%¹⁵⁵ lo que la convierte en una mala técnica diagnóstica.

1.4 REFLUJO VESICoureTERAL (RVU)

Figura 30.- Cistografía isotópica indirecta. Reflujo vesicoureteral izquierdo



1.4.4.3 Ecografía

El 15% de las dilataciones renales prenatales se debe al reflujo. Numerosas publicaciones coinciden en afirmar que la ecografía renal es una exploración inadecuada para el diagnóstico positivo de reflujo. Después de una infección urinaria febril, la sensibilidad de la ecografía para la detección del reflujo es del 10% y su valor predictivo positivo del 40%¹⁵⁶. Un estudio retrospectivo no ha encontrado correlación entre las comprobaciones ecográficas realizadas en los casos de infección urinaria febril y la existencia o la gravedad del RVU¹⁵⁷. Además, en el 74% de los riñones con reflujo, incluidos los de grado elevado, no se observa una dilatación renal ecográfica algunas horas después de la cistografía diagnóstica¹⁵⁸. Por tanto, la ecografía puede ser normal, a pesar de la prueba fehaciente de la presencia de una uropatía con reflujo, aunque ésta sea de grado elevado.

En lo que se refiere a la ecografía posnatal, según un estudio retrospectivo, ésta es normal en el 25% de las unidades renales con dilatación prenatal y RVU confirmado al nacimiento, incluidos los reflujos de tipo grave¹⁵⁹. Sin embargo, el estudio no precisa cuándo se llevó a cabo la ecografía. El mejor momento para efectuar la primera ecografía posnatal se sitúa entre el 7º y el 10º día, mientras que una valoración más temprana subestima la gravedad de la dilatación¹⁶⁰. En algunos casos, no obstante, es obligatorio realizarla antes, sobre todo en los varones en los que se sospeche la existencia de válvulas de la uretra posterior.

La ecografía tampoco ofrece mejores resultados en lo que se refiere a la detección de las cicatrices renales. Un metaanálisis que la compara con la gammagrafía mediante DMSA, le atribuye una sensibilidad del 37-100%¹⁶¹.

1.4 REFLUJO VESICoureTERAL (RVU)

La dilatación ecográfica de las vías superiores podría, en cambio, ser un buen criterio pronóstico. Según un estudio prospectivo, el grado de dilatación guarda una relación directa con el grado del reflujo y desaparece de forma parcial después de la cirugía¹⁶². Sin duda, los RVU que se acompañan de una dilatación de las vías urinarias superiores suelen ser de grado elevado y su causa es una malformación. Sin embargo, la ausencia de dilatación no permite prejuzgar, ni sobre todo descartar, un reflujo de grado elevado. En este caso, el valor predictivo positivo es alto, mientras que el valor predictivo negativo es bajo.

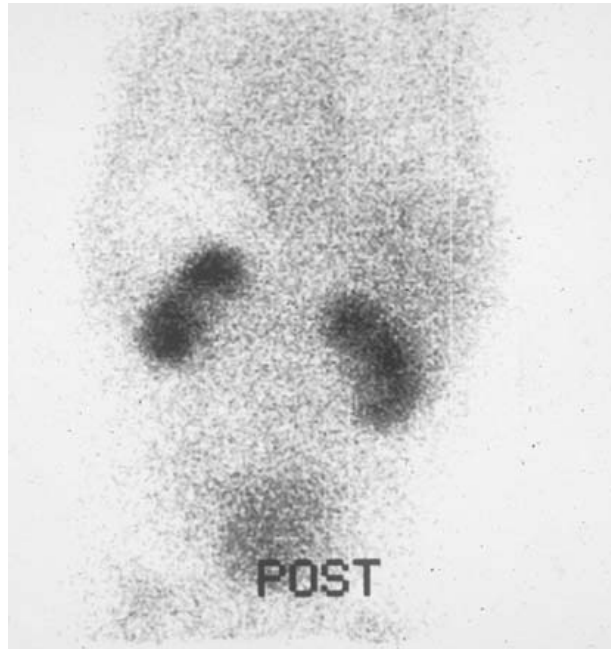
1.4.4.4 Gammagrafía con DMSA

La gammagrafía con DMSA es la exploración diagnóstica que constituye el patrón oro de las lesiones renales por reflujo, según una serie prospectiva que la compara con la urografía intravenosa (UIV) ¹⁶³ (figura 31). Informa acerca de la función renal, y la urografía intravenosa (UIV) lo hace sobre la anatomía. La sensibilidad y la especificidad de detección de las lesiones renales son, respectivamente, del 94 y del 100%, frente al 76 y el 100% para la UIV. La gammagrafía se debe realizar a los 3-6 meses de una infección urinaria febril, ya que el 83% de las lesiones que se observan en la fase aguda disminuyen o desaparecen. Un estudio experimental indica que los defectos gammagráficos tienen una sensibilidad y una especificidad del 100 y el 80% en el diagnóstico de las lesiones renales ¹⁶⁴.

Sin embargo, ninguna técnica de imagen permite distinguir en la actualidad una cicatriz renal secundaria a un reflujo intraparenquimatoso de una displasia primaria, aunque desde el punto de vista estadístico las lesiones serían más bien localizadas en el caso de las cicatrices, y generalizadas en las lesiones congénitas.

1.4 REFLUJO VESICoureTERAL (RVU)

Figura 31.- Gammagrafía renal con DMSA: lesiones bilaterales del parénquima renal.



1.4.4.5 Videourodinamia.

Los estudios videourodinámicos consisten en la realización de un estudio urodinámico asociado a imágenes seriadas del tracto urinario (tanto inferior como superior). Para ello el llenado vesical se realiza utilizando contraste radiológico (en vez de suero salino), y se precisa la incorporación de un emisor de rayos X (arco en C) al estudio.

Su principal ventaja es que permite conocer las alteraciones morfológicas asociadas a los trastornos urodinámicos¹⁶⁵.

1.4.5 Clasificación del RVU.

El RVU es un fenómeno dinámico que puede ser permanente o intermitente, y que puede tener una gravedad variable en una misma persona. Hay que distinguir el RVU que constituye una enfermedad (RVU primario debido a una anomalía congénita de la propia unión ureterovesical), del RVU sintomático (secundario a una anomalía anatómica o funcional de la vía urinaria inferior, como válvulas de la uretra posterior, disfunción vesical o vejiga neurógena). Todo ello justifica la importancia de una adecuada clasificación del reflujo. El RVU se clasifica según diferentes criterios.

1.4.5.1 Clasificación etiológica del RVU

Shopfner clasifica el reflujo vesicoureteral en dos categorías¹⁶⁶.

- Reflujo primario

Es la forma más frecuente y se define como una anomalía de la unión ureterovesical. Normalmente la unión ureterovesical contiene un segmento de ureter dentro de la pared de la vejiga (ureter intramural). El reflujo se previene mediante un simple mecanismo valvular que se basa sobretodo en la longitud del ureter intramural.

En el reflujo primario el fracaso del mecanismo es debido al acortamiento del uréter intramural o a una desembocadura ectópica del mismo. La longitud de este segmento puede estar genéticamente determinada, lo que explicaría su incidencia familiar.

La resolución del reflujo primario puede ocurrir con el crecimiento, especialmente cuando se trata de niños pequeños; a medida que la vejiga crece, aumenta el trayecto intramural, normalizándose así la función del mecanismo antirreflujo.

- Reflujo secundario.

1.4 REFLUJO VESICoureTERAL (RVU)

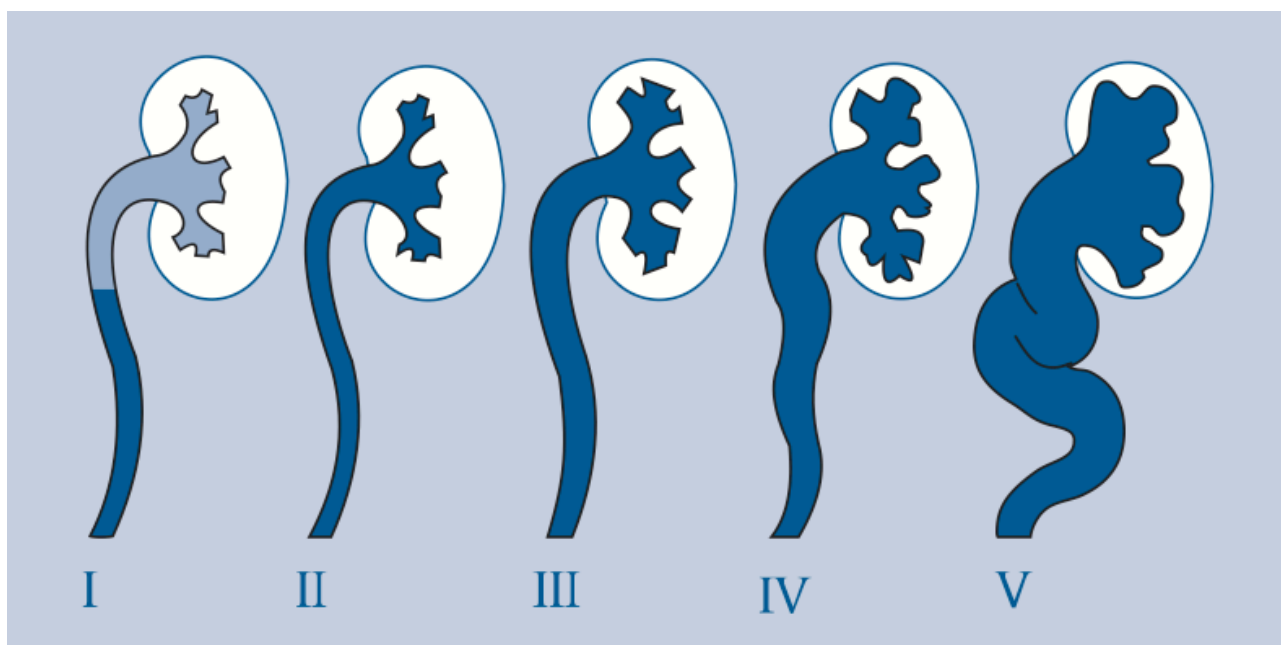
Este tipo de reflujo se debe al aumento de la presión intravesical, ya sea por alteraciones anatómicas (válvulas de uretra posterior) o por obstrucción funcional (disinergia detrusor esfínter periuretral).

1.4.5.2 Clasificación anatómica del RVU

Bridge clasifica el reflujo en varios grados según la morfología de la vía urinaria (cálices, pelvis renal y uréteres) ¹⁵⁰ (figura 32):

- Grado I. El reflujo sólo alcanza el uréter, sin dilatarlo.
- Grado II. El reflujo alcanza el uréter, la pelvis y los cálices renales, sin dilatarlos.
- Grado III. El reflujo produce una ligera dilatación del uréter, la pelvis y los cálices renales, con preservación del fórnix.
- Grado IV. Moderada dilatación urétero-pielo-calicial con cierto grado de tortuosidad, manteniendo la visualización de las impresiones papilares.
- Grado V. Gran dilatación urétero-pielo-calicial con tortuosidad grave, con pérdida de la morfología calicial normal y de la visualización de las impresiones papilares.

Figura 32.-Clasificación anatómica del reflujo



1.4.5.3 Clasificación mecánica del RVU

Colodny and Lebowitz¹⁶⁷ clasifican el RVU según la fase del ciclo funcional del tracto urinario en la que aparece en:

- Pasivo o de llenado.
- Activo o de vaciado.

1.4 REFLUJO VESICoureTERAL (RVU)

1.4.5.4 Clasificación fisiopatológica del RVU

La clasificación fisiopatológica propuesta por Salinas ¹⁶⁸ y basada en estudios videourodinámicos se basa en los siguientes criterios (tabla 1):

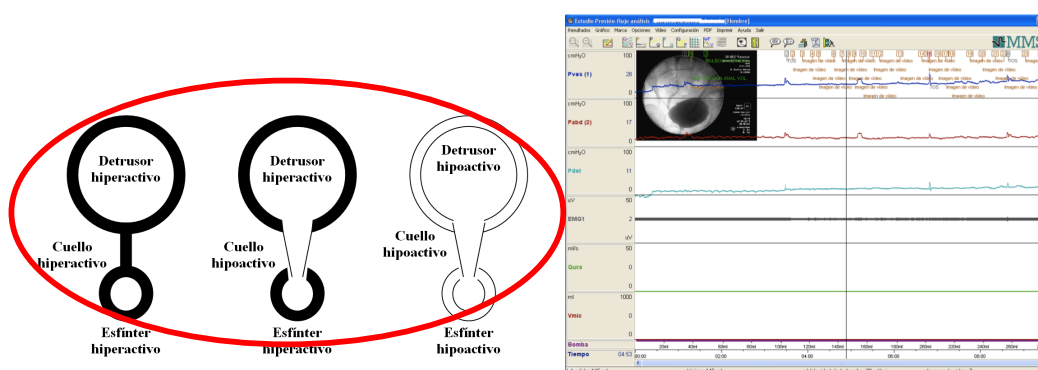
- Contracción del detrusor
 - Ausente : reflujo pasivo
 - Con acomodación normal. Se corresponde con el reflujo primario por alteración anatómica de la unión uretero-vesical
 - Con acomodación disminuida
 - Presente: reflujo activo
 - Por contracción voluntaria del detrusor
 - Por contracción involuntaria del detrusor (hiperactividad del detrusor). La hiperactividad del detrusor puede ser idiopática o secundaria (a obstrucción o DNTUI).
- Por prensa abdominal

Tabla 1.- Clasificación fisiopatológica del Reflujo Vesicoureteral

Pasivo	Acomodación vesical normal	
	Acomodación vesical disminuida	
Activo	Involuntario	Idiopático
		secundario
	Voluntario	
Por prensa abdominal		

- El reflujo vesicoureteral pasivo evolucionado, puede aparecer como consecuencia de la evolución de los reflujos vesicoureterales asociados a cada una de las DNTUI. Este tipo de reflujo es semejante al reflujo primario y existe una alteración anatómica de los meatos ureterales. (figura 36).

Figura 36.- Reflujo vesicoureteral pasivo evolucionado asociado a distintos tipos de DNTUI



1.4 REFLUJO VESICoureTERAL (RVU)

1.5 Tratamiento del reflujo vesicoureteral

1.5.1 Tratamiento médico

En el caso de reflujo vesicoureteral primario en niños se ha demostrado que para prevenir el daño renal el mejor tratamiento es evitar las infecciones urinarias, por eso hoy en día se postula un tratamiento conservador con antibioterapia profiláctica. Únicamente en reflujo de alto grado se propone la cirugía¹⁶⁹.

En el caso de RVU activo involuntario se ha propuesto el tratamiento con anticolinérgicos con el fin de reducir las contracciones vesicales involuntarias que producen un aumento de presión intravesical. El uso de anticolinérgicos en niños con hiperactividad del detrusor parece tener unos resultados similares al tratamiento conservador con antibióticos¹⁷⁰, aunque otros autores consideran que los pacientes con hiperactividad del detrusor tratados con anticolinérgicos presentan un menor porcentaje de curaciones¹⁷¹.

En pacientes con DNTUI el objetivo del tratamiento anticolinérgico es mantener las presiones vesicales bajas en el caso de hiperactividad neurógena del detrusor. Si el tratamiento médico es ineficaz, algunos autores proponen la realización de una esfinterotomía o cistoplastia de aumento^{172 173}. Los anticolinérgicos que han demostrado su utilidad para el tratamiento de la hiperactividad neurógena del detrusor son la propioverina, trospio, oxibutinina, propantelina, tolterodina y solifenacina¹⁷⁴.

La inyección de Toxina Botulínica intravesical es una alternativa de tratamiento cuando otras medidas terapéuticas no han sido efectivas. El fundamento de su uso es (entre otros), la inhibición de la transmisión nerviosa colinérgica lo que origina una parálisis del detrusor. Su efecto dura alrededor de siete meses por lo que es preciso repetir el

1.5 TRATAMIENTO DEL REFLUJO VESICoureTERAL

tratamiento¹⁷⁵. También se ha utilizado en el esfínter periuretral como alternativa a la esfínterotomía¹⁷⁶.

En el caso de DNTUI asociada a baja acomodación la combinación de antimuscarínicos con imipramina y un alfa-bloqueante consigue disminuir la presión vesical¹⁷⁷.

1.5.2 Tratamiento rehabilitador

En el caso de RVU secundario a obstrucción funcional del tracto urinario inferior por micción no coordinada (o disfunción miccional), la primera opción es la reeducación perineal mediante técnicas de biofeedback.¹⁷⁸

Los cateterismos intermitentes también están indicados para aumentar la acomodación vesical¹¹⁹.

1.5.3 Tratamiento quirúrgico

1.5.3.1 Cirugía antirreflujo

La indicación para el tratamiento quirúrgico del reflujo primario es la persistencia del reflujo a pesar del tratamiento conservador, presencia de cicatrices renales o persistencia o progresión de las de infecciones urinarias.

Las opciones para el tratamiento quirúrgico incluyen la cirugía abierta, la endoscópica y la laparoscópica¹⁷⁹.

Respecto al RVU en pacientes con DNTUI las las Guías de la Asociación Europea de Urología¹⁸⁰, establecen que el RVU debe ser tratado disminuyendo la presión intravesical, pero si el reflujo persiste debe considerarse la intervención quirúrgica mediante reimplantación ureteral o endoscopia.

1.5.3.1.1 Cirugía abierta

La cirugía abierta del RVU se basa en aumentar la longitud del trayecto intravesical del uréter, para de esta manera facilitar la compresión del uréter contra el detrusor durante el llenado vesical.

Se han descrito varias técnicas tanto intravesicales, como extravesicales o combinadas.¹⁸¹. Actualmente estas técnicas están en desuso ante el auge de la cirugía endoscópica. Únicamente se reservan para el caso de fracaso de las técnicas endoscópicas¹⁸².

1.5 TRATAMIENTO DEL REFLUJO VESICoureTERAL

1.5.3.1.2 Cirugía endoscópica

La finalidad del tratamiento endoscópico del RVU es que la inyección submucosa de una masa inerte, inmediatamente por detrás del meato ureteral y por debajo del uréter intravesical, reduzca la abertura ureteral y fije el uréter al trigono. De esta manera se conforma un apoyo posterior contra el cual se aplica el uréter por efecto de la presión intravesical.

Matouschek inició la idea de este nuevo tratamiento en 1981. Pero en 1984, Puri y O'Donnell realizaron el primer estudio experimental en cerdos¹⁸³ y más tarde, la primera serie de tratamiento en niños¹⁸⁴. Trataron 18 uréteres con reflujo y obtuvieron 17 correcciones (3 de las cuales después de inyecciones reiteradas) y 1 mejoría sin observar complicaciones, en particular estenosis ureteral.

Posteriormente, la técnica se difundió rápidamente en la urología infantil, ya que a partir de 1986 Schulman y O'Donnell¹⁸⁵ publicaron los resultados obtenidos en una gran cantidad de pacientes. En 1985, Moccellini inició la aplicación de esta técnica al reflujo del adulto que Gelet continúa en 1987¹⁸⁶.

Más tarde, en 1989 y 1990, Geiss¹⁸⁷ y Valla¹⁸⁸ publicaron importantes estudios multicéntricos. Estos estudios han confirmado la eficacia e inocuidad del nuevo procedimiento endoscópico para el tratamiento del reflujo.

1.5.3.1.3 Cirugía laparoscópica

Se han descrito técnicas tanto intra como extravesicales. La técnica mas utilizada es la adaptación laparoscópica del procedimiento extravesical de Lich-Gregoir, mientras que el procedimiento intravesical de Cohen que es el mas utilizado en cirugía abierta, cuenta con dificultades laparoscópicas que limitan su uso¹⁸⁹.

También se ha utilizado la cirugía asistida por robot tanto para técnicas extravesicales como intravesicales¹⁸⁷.

1.5.3.2 Cirugía desobstructiva

En RVU asociado a obstrucción del tracto urinario inferior, al disminuir la resistencia uretral, disminuirá la presión intravesical durante la micción. De esta manera, debido a que los fluidos circulan de la zona de más presión a la de menos, la orina tras las contracciones se dirige hacia el exterior en lugar de hacia las vías urinarias superiores.

En niños con RVU y valvas uretrales, la resección endoscópica de la obstrucción soluciona el RVU en el 62%, requiriendo cirugía antirreflujo el 21%¹⁹⁰.

La esfinterotomía como método de disminución de la resistencia uretral en pacientes con DNTUI y RVU solucionó el 71% de los reflujos¹⁹¹.

1.5.3.3 Ampliación vesical

Dado que el RVU pasivo con acomodación vesical disminuida se produce por un aumento de la presión vesical durante el llenado, una forma de disminuir esa presión es aumentar la superficie de la vejiga (ya que la presión es igual a la fuerza dividida por la superficie). Con este fin se utiliza la ampliación vesical con intestino.

Esta ampliación debe tener una forma lo mas esférica posible, ya que la esfera es la figura geométrica que a igual volumen tiene mayor superficie. Shaaban et al¹⁹², comprueban que realizando ampliaciones ortotópicas esféricas no es preciso utilizar una técnica antirreflujo para prevenir su aparición postoperatoria.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2. Hipótesis

Como se expuso en la sección: “definición y epidemiología” (1.4.1), la DNTUI cursa con RVU en un elevado porcentaje de pacientes. El mecanismo de producción de ese reflujo vesicoureteral es el mismo que en la población general expuesto en la sección: “fisiopatología del reflujo vesicoureteral” (1.4.2), la única diferencia es que así como en esa población (sobretudo si se compara con la población infantil), el RVU es siempre secundario, su tratamiento se basa en tratar la DNTUI que lo origina, de acuerdo con las pautas explicadas en la sección.

Siguiendo la clasificación de Salinas expuesta en la sección: “Clasificación fisiopatológica del RVU”, a veces existe un defecto anatómico debido a que el reflujo es pasivo evolucionado. En este caso, es preciso recurrir al tratamiento endoscópico mediante sustancia obliterante.

El tratamiento endoscópico del RVU en la DNTUI plantea la cuestión de cuándo considerar un RVU pasivo evolucionado, o si ese reflujo sigue siendo secundario y por lo tanto no debería tratarse solamente la DNTUI asociada. Salinas et al ¹²⁸, consideran que el RVU es pasivo evolucionado cuando no se encuentra ninguna alteración funcional que lo justifique.

Sin embargo, es posible que un RVU pasivo evolucionado coexista con la DNTUI que lo originó aunque esta ya no presente actualidad en la producción de ese reflujo, en cuyo caso deberíamos tratar también el defecto endoscópico, además de la DNTUI asociada. Esta cuestión se plantea en el caso frecuente de RVU asociada a hiperactividad neurógena del detrusor.

Para distinguir entre un RVU secundario a DNTUI por hiperactividad neurógena del detrusor, de un RVU pasivo evolucionado que coexiste con una hiperactividad neurógena

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

del detrusor enunciamos la hipótesis de que el orden temporal en que aparecen ambos fenómenos guarda relación con la naturaleza de ese reflujo.

- Si el RVU aparece después de la contracción del detrusor, consideramos que se trata de un RVU secundario a hiperactividad neurógena del detrusor y por lo tanto debe ser tratada únicamente la DNTUI.
- Si el RVU aparece antes de la contracción del detrusor, consideramos que se trata de un RVU pasivo evolucionado independiente de la DNTUI asociada, por lo que deben ser tratadas conjuntamente ambas patologías: el reflujo pasivo mediante tratamiento endoscópico y la hiperactividad neurógena.

3. Objetivos

Para comprobar esta hipótesis planteamos los siguientes objetivos

3.1 *Objetivo general*

El objetivo de nuestro trabajo es realizar un estudio sobre los factores pronósticos del tratamiento endoscópico del RVU en pacientes, de ambos sexos, con DNTUI, teniendo en cuenta que muchos de estos pacientes presentan alteraciones funcionales del tracto urinario inferior (TUI), que pueden influir en el resultado.

3.2 *Objetivos específicos*

- Determinar si la presencia de hiperactividad neurógena del detrusor después de la aparición de RVU es un factor pronóstico del tratamiento endoscópico del RVU en pacientes con DNTUI.
- Determinar si existen otros factores funcionales que influyen en el resultado del tratamiento endoscópico del RVU en pacientes con DNTUI.
- Determinar qué otros factores influyen en el resultado del tratamiento endoscópico del RVU en paciente con DNTUI.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

MATERIAL Y METODOS

4. Material y métodos

4.1 Pacientes

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de pacientes, de ambos sexos con lesión medular, diagnosticados de RVU tributario de tratamiento endoscópico mediante sustancia obliterante.

Los criterios de inclusión fueron la demostración videourodinámica de un RVU y la existencia de una lesión medular estable. El reflujo grado I fue tratado si se asociaba a infección urinaria con fiebre o cicatrices renales. Los criterios de exclusión fueron la no indicación quirúrgica del reflujo, por tratarse de un reflujo secundario a hiperactividad neurógena del detrusor, acomodación vesical disminuida o que el paciente no deseara someterse a una intervención quirúrgica.

Cuando el reflujo se asoció a hiperactividad neurógena del detrusor se trató sólo con anticolinérgicos y cateterismo intermitente, excepto en el caso de que la contracción involuntaria del detrusor apareciera después del reflujo vesicoureteral y con presión vesical baja. En este caso, realizamos el tratamiento endoscópico del reflujo, manteniendo el tratamiento anticolinérgico.

Para calcular el tamaño de la muestra nos basamos en el estudio de Yucel et al¹⁹³. Consideramos un porcentaje de curación del reflujo de un 68% y valoramos como clínicamente significativo una diferencia respecto de ese porcentaje del 27%, asumiendo un error alfa del 5%, una potencia estadística del 80%, y una pérdida del 10%. El tamaño de la muestra calculado fue de 65 pacientes.

4. MATERIAL Y METODOS

El número de pacientes inicialmente incluidos en el estudio fue de 80, de los cuales abandonaron el protocolo cuatro, resultando un tamaño de la muestra final de 76 pacientes, tratados desde junio de 2008 hasta noviembre de 2011.

Desde junio de 2008 hasta noviembre de 2011 se intervinieron un total de 76 pacientes, de edad media 48,9 años (desviación típica: 14, 4 años, intervalo entre 13 y 75 años). La distribución por sexo fue de 60 varones (79%) y 16 mujeres (21%).

4.2 Métodos

4.2.1 Estudio videourodinámico

Los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a una historia clínica en donde se determinó el nivel y grado de la lesión medular, y su tiempo de evolución y posteriormente a un estudio videourodinámico con un polígrafo modelo Solar (MMS, Enschede, Holanda), de acuerdo con las especificaciones de la ICS¹⁹⁴ y los protocolos de la GUP6. En síntesis: los pacientes fueron colocados en posición supina y se procedió al llenado vesical a través de un catéter número 8-French, de doble vía, insertado transuretralmente, con contraste radiológico a temperatura ambiente y a una velocidad de 30 ml/s. La presión abdominal se registró mediante un catéter con balón transrectal. La fase de llenado finalizó cuando se produjo una contracción involuntaria del detrusor (HN). Mediante un equipo de radioscopia Modelo OEC Fluorostar (General Electric, Milwaukee, Wi, U.S.A.) , conectado electrónicamente al polígrafo, se tomaron imágenes de video secuenciales, durante la fase de llenado, y continuas durante toda la fase miccional.

En este estudio se determinaron los siguientes parámetros: capacidad vesical funcional (CVF) , presencia de HD, incontinencia urinaria de esfuerzo (IE), presión detrusor a capacidad cistomanométrica o presión de llenado (Pllen), y presión máxima

miccional del detrusor (Pmax). Además se determinó el grado y localización del RVU. El grado de reflujo se estableció de acuerdo con la clasificación internacional¹⁵⁰.

4.2.2 Intervención quirúrgica

La intervención consistió en Se utilizó dextranmero/hyaluronico acid copolymero (Deflux®) en 62 casos (82%) y polidimetilsiloxano (Macroplastique®) en 14 (18%). En nueve casos (12%), la inyección se realizó por segunda vez. En todos los casos, se comprobó ecográficamente la ausencia de obstrucción del tracto urinario superior postinyección del meato ureteral.

La técnica operatoria se efectúa con el paciente sometido a anestesia epidural y en replección vesical. El paciente está colocado en posición decúbito dorsal y con las piernas separadas al máximo para que pueda alinearse el eje del cistoscopio con la dirección del trayecto intramural del uréter.

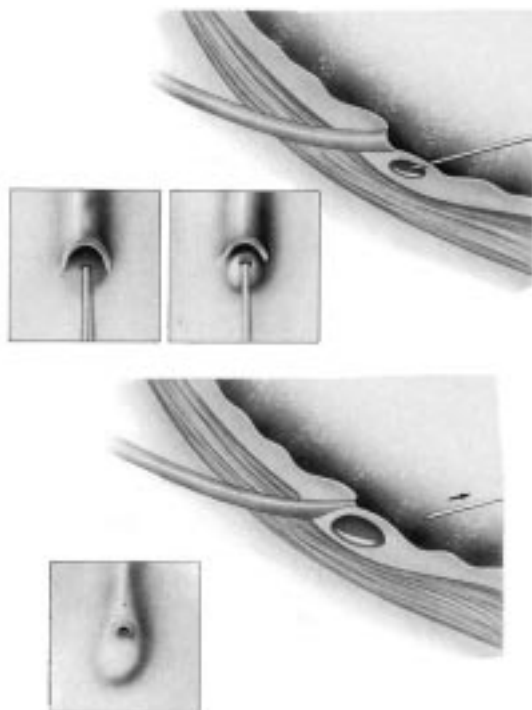
La aguja se introduce inmediatamente por debajo del orificio, más o menos a 1 cm de profundidad submeatal. La inyección se inicia en profundidad, uni o bilateral, en la posición de las 6'00 h, hasta conseguir la oclusión del meato dilatado. En el caso de la inyección de polidimetilsiloxano, después de la inyección se debe esperar alrededor de 1 minuto para retirar la aguja, evitando así que la pasta de teflón salga por el punto de punción. Al terminar la intervención, se evacua la vejiga y se coloca una sonda vesical de drenaje con lavado continuo para prevenir la posible hematuria.

4. MATERIAL Y METODOS

Figura 37.- El eje del cistoscopio sigue la dirección del trayecto intramural del uréter



Figura 38.- La aguja penetra en la mucosa vesical 2 o 3 mm por debajo del orificio ureteral. El cirujano controla de forma visual la elevación y el cierre del orificio.



Al día siguiente de la intervención se realiza una ecografía renal de control para comprobar que no existe dilatación de la vía urinaria.

4.2.3 Seguimiento

Los pacientes se sometieron a un segundo estudio videourodinámico a los $22 \pm 11,4$ meses de la cirugía. En este segundo estudio se determinó la curación o persistencia del reflujo. Se consideró curación del reflujo cuando no se demostró su presencia en ninguna de las unidades renales. En caso contrario, se consideró persistencia del reflujo.

4.2.4 Metodología estadística

Los resultados fueron almacenados en una base de datos Access ® creada ad hoc y exportados al programa informático SPSS versión 11 para el análisis estadístico. El análisis estadístico consistió en la realización del test exacto de Fisher para variables binarias, la prueba de la chi-cuadrado de Pearson para variables categóricas, y la prueba de comparación de medias de la t de Student y el análisis de la varianza (ANOVA), para variables cuantitativas. Adicionalmente realizamos un análisis multivariante para determinar los factores de riesgo que influyeron de manera independiente en la probabilidad de curación del reflujo, mediante un modelo de regresión logística por pasos. El nivel de significación se fijó en el 5% bilateral. Los datos se presentaron como media \pm desviación típica.

4.3 *Declaraciones éticas*

El estudio fue aprobado por la comisión de investigación de nuestro centro. Además todos los pacientes firmaron un consentimiento informado, aceptando participar en el estudio.

RESULTADOS

5 Resultados

5.1 Estadística descriptiva

La distribución por grado y nivel de lesión medular se muestra en la tabla 2.

Tabla 2.- Distribución del nivel y grado de lesión medular de los pacientes del estudio

	C3-C8	D1-D6	D7-L2	L3-cauda equina	Total
Completa	11	11	20	2	44
Incompleta	10	7	11	4	32
Total	21	18	31	6	76

El tiempo de evolución de la lesión medular fue de 179 meses (desviación típica 138,5 meses).

5. RESULTADOS

La distribución de los parámetros urodinámicos antes del tratamiento se muestra en la tabla 3

Tabla 3.- Distribución de los parámetros urodinámicos

Parámetro	Distribución
Capacidad vesical funcional (ml) (1)	260 ± 134
Hiperactividad detrusor (2)	53 (70%)
Incontinencia urinaria de esfuerzo (2)	18 (24%)
Presión de llenado (cm H ₂ O)	8.30 ± 5.82
Presión miccional máxima del detrusor (cm H ₂ O) (1)	37 ± 35.5

(1). Media (entre paréntesis desviación típica)

(2). Frecuencia absoluta (entre paréntesis porcentaje)

En la tabla 4 se muestra la localización y el grado del reflujo.

Tabla 4.- Distribución del grado y localización del Reflujo vesicoureteral.

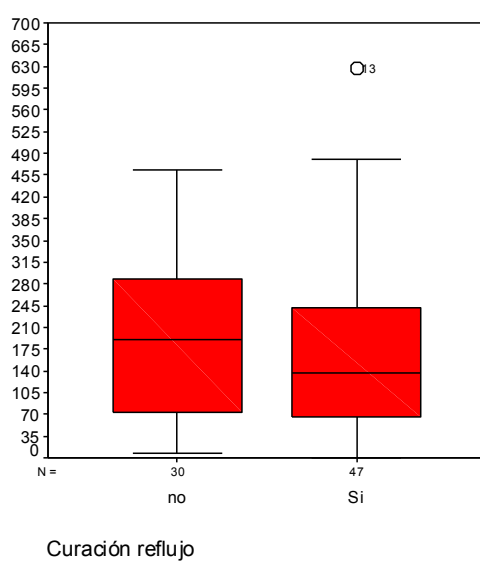
Lado del Reflujo (1)				
	Izquierdo	Derecho	Bilateral	Total
Grado I	7	11	4	22
Grado II	4	9	16	29
Grado III	6	3	12	21
Grado IV	0	1	3	4
Total	17	24	35	76

(1) Grado máximo en el caso de reflujo bilateral

La resolución del reflujo con el tratamiento se observó en 46 casos (61%).

5.2 Estadística inferencial

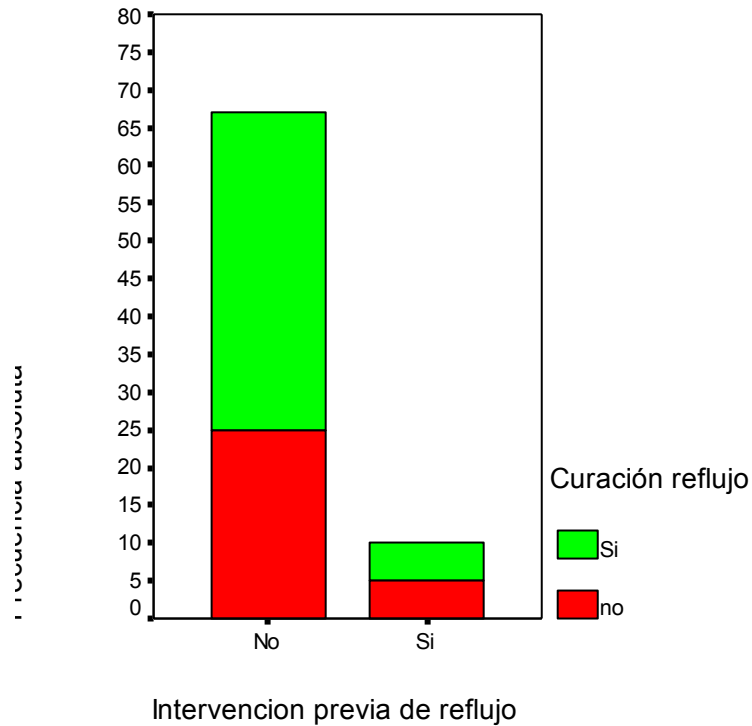
Figura 39.- Relación entre el tiempo de evolución de la lesión medular y el resultado del tratamiento endoscópico.



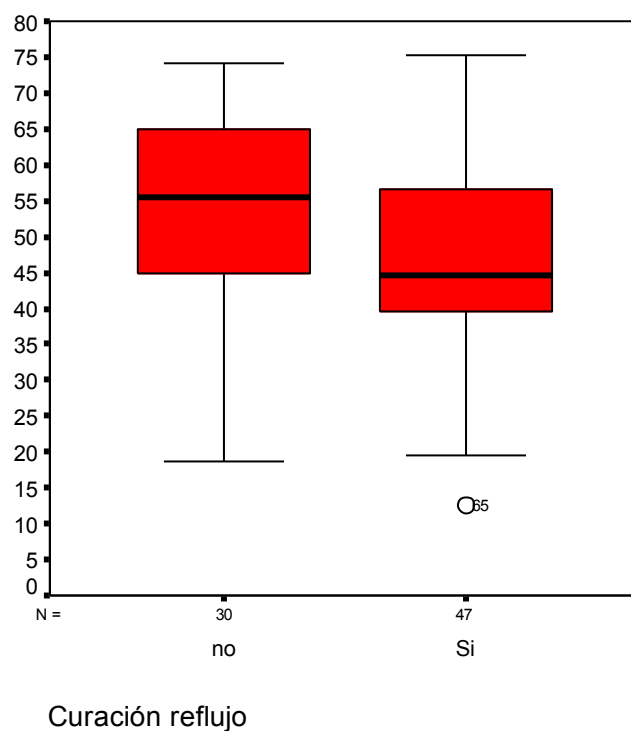
El tiempo de evolución de la lesión medular no influyó en el resultado del tratamiento endoscópico,

5. RESULTADOS

Figura 40.- Relación entre el número de intervenciones y el resultado del tratamiento endoscópico.



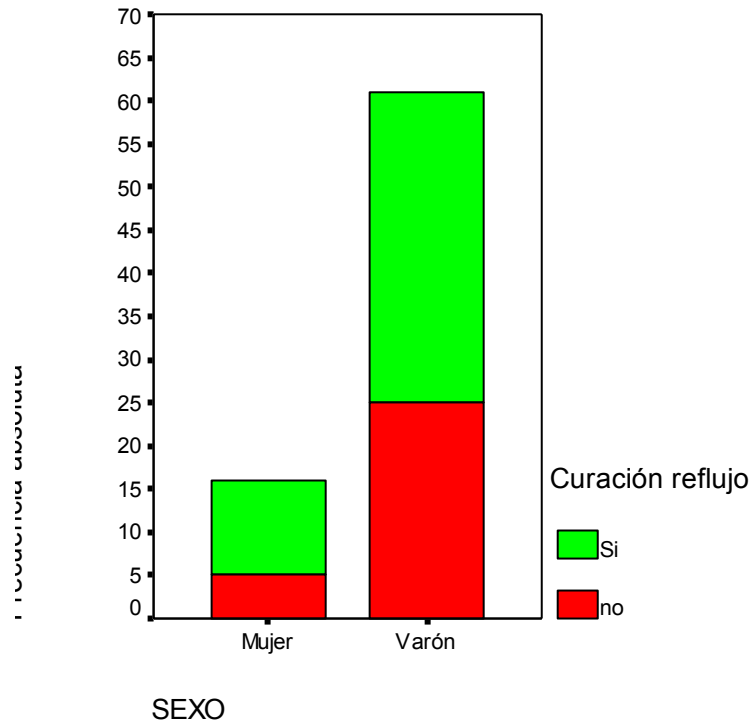
La tasa de curación del reflujo no fue significativamente diferente en los pacientes que se sometieron a una segunda intervención por fracaso de la primera.

Figura 41.- Relación entre la edad y el resultado del tratamiento endoscópico

Se observó una relación entre la edad y el resultado del tratamiento. Los pacientes curados fueron significativamente más jóvenes ($45,8 \pm 13,9$ años) que los pacientes en los que persistió el reflujo ($53,0 \pm 13,9$ años) ($p = 0,003$).

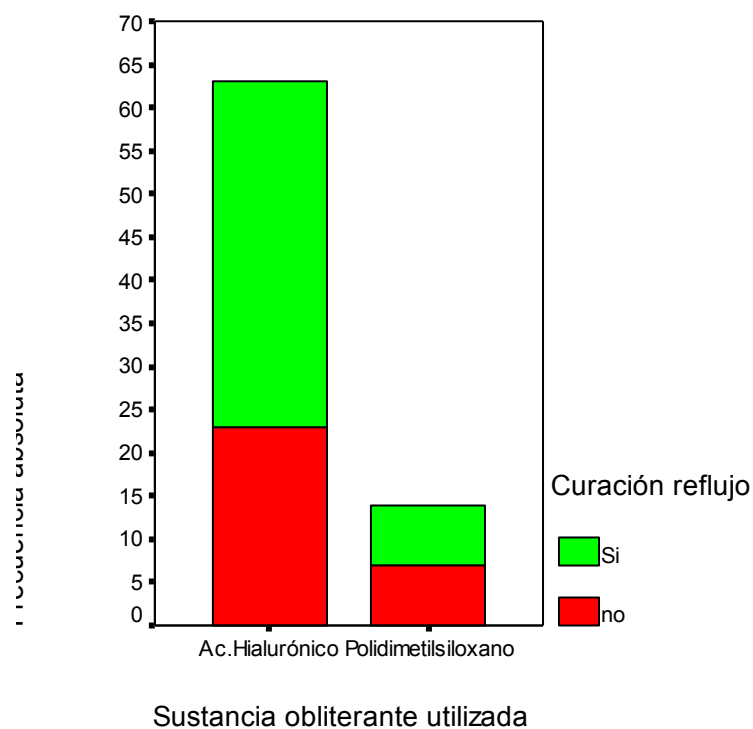
5. RESULTADOS

Figura 42.- Relación entre el sexo y el resultado del tratamiento endoscópico



Se observó una mayor tasa de curación en mujeres comparados con los varones (69% frente a 58%), pero estas diferencias no fueron significativas

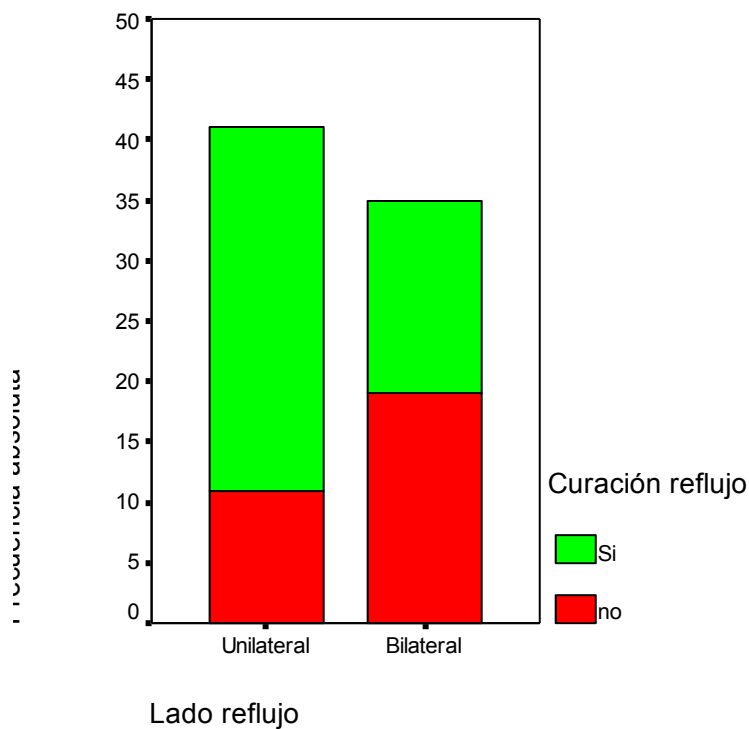
Figura 43.- Relación entre el material utilizado y el resultado del tratamiento endoscópico.



También se observó una mayor eficacia del ácido hialurónico en comparación con el polidimetilsiloxano, aunque tampoco adquirió significación estadística.

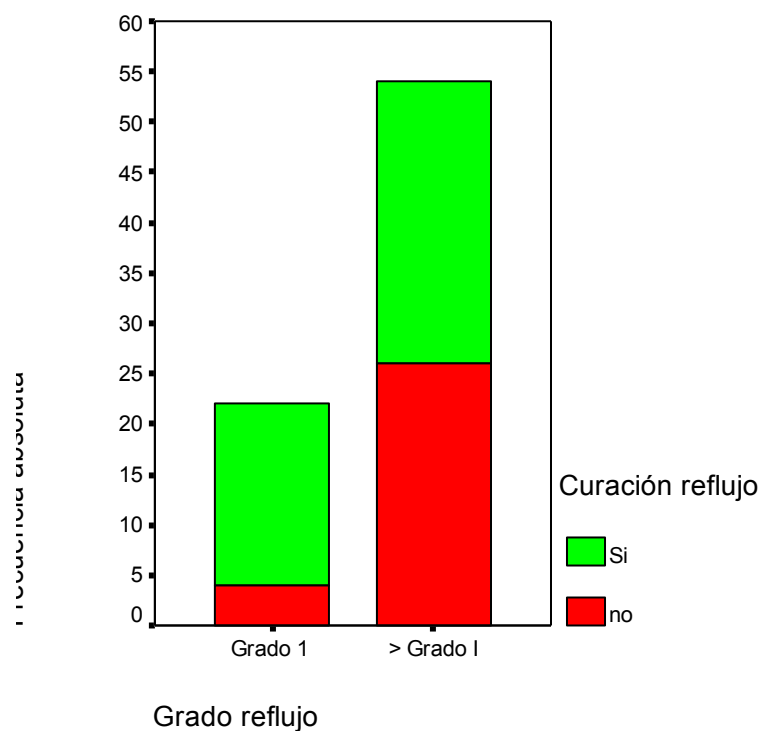
5. RESULTADOS

Figura 44.- Relación entre la bilateralidad del reflujo y el resultado del tratamiento endoscópico.



El porcentaje de pacientes con reflujo unilateral curados fue significativamente mayor que el porcentaje de pacientes curados con reflujo bilateral (73% frente a 46 %) ($p=0,019$). La Odds Ratio (OR) de persistencia del reflujo en el caso de ser bilateral es 3,24 veces más que en el caso de ser unilateral.

Figura 45.- Relación entre grado del reflujo y resultado del tratamiento endoscópico.



El porcentaje de curación del reflujo de grado I fue significativamente mayor que el porcentaje de curación del reflujo de grado superior (82% frente a 5259 ($p = 0,020$)). La OR de persistencia del reflujo fue 4,18 veces mayor en reflujo de mayor grado. .

5. RESULTADOS

La tabla 4 muestra los parámetros urodinámicos en los grupos de pacientes con curación y sin curación del reflujo con el tratamiento endoscópico.

La OR de persistencia del reflujo en pacientes con hiperactividad neurógena del detrusor es 4,57 veces en comparación con los pacientes sin hiperactividad neurógena.

La OR de persistencia de reflujo en pacientes sin incontinencia urinaria de esfuerzo es 4,35 veces en comparación los pacientes con incontinencia urinaria d esfuerzo.

Tabla 5.- Relación entre distintos parámetros urodinámicos y el resultado del tratamiento endoscópico del reflujo

	Resultado del tratamiento endoscópico		
	Curación	No curación	Significación
Capacidad vesical funcional (ml) (1)	270 ±130	250 ±142	0,448
Hiperactividad detrusor (2)	Si: 27 (51%) No: 19 (835)	Si: 26 (49%) No: 4 (17%)	0,011 (3)
Incontinencia urinaria de esfuerzo (2)	Si: 15 (83%) No: 31 (53%)	Si: 3 (17%) No: 27 (47 %)	0,028 (3)
Presión de llenado (cm H2O) (1)	8,85 (6,61)	7,47 (4,33)	0,315
Presión miccional máxima del detrusor (cm H2O) (1)	34 ±42	42 ±24	0.320

(1). Media ± desviación típica

(2). Frecuencia absoluta (entre paréntesis porcentaje)

(3) Significativo.

Los resultados del análisis multivariante se muestran en la tabla 5. Las variables que influyeron de manera independiente en la cura del reflujo fueron la presencia de hiperactividad neurógena del detrusor y el grado del reflujo.

Table 5.- Resultados del modelo de regresión logística

	HND	IUE	Edad	Bilateralidad	Grado > I
Análisis univariante					
p value	0.008	0.032	0.032	0.014	0.013
Odds Ratio	4.57	4.35	1.04	3.24	4.18
95% IC	1.37- 15.26	1.14- 13.67	1.00-1.08	1.24-8.23	1.25-13.98
Análisis multivariante					
Modelo inicial					
p (Wald)	0.333	0.740	0.117	0.289	0.076
Odds Ratio	3.32	1.58	1.03	1.86	3.42
95% IC	0.30- 37.03	0.10- 23.78	0.99-1.07	0.59-5.89	0.77-15.07
Análisis multivariante					
Modelo final					
p (Wald)	0.012				0.017
Odds Ratio	4.98				4.58
95% IC	1.43- 17.30				1.31-16.03

HND: Hiperactividad neurógena del detrusor

IUE: Incontinencia urinaria de esfuerzo

IC: intervalo de confianza

DISCUSIÓN

6 Discusión

6.1 Eficacia terapéutica comparativa

En nuestro estudio de pacientes adultos con DNTUI la inyección endoscópica de sustancia obliterante solucionó el reflujo en el 61 % de los casos, con un seguimiento medio de 22 meses.

Los resultados obtenidos en otras series varían ampliamente.

En niños, sin disfunción neurógena Chertin and Puri¹⁹⁵, refieren la curación entre el 97% , con un seguimiento medio de 10 años y 78 % de los casos con un seguimiento medio de 13 años (Tabla 6)

Tabla 6.- Resultados a largo tiempo del tratamiento endoscópico del reflujo

Referencia	Material	Máximo tiempo de seguimiento (años)	Porcentaje de éxitos	
			Inicial	Final
Chertin et la, 2001	Teflón	17	98,2	95
Schulman et al , 2000	Teflón	10	100	91
Chertín et la, 2002	Teflón	17	99,1	97.9
Frey et al, 1997	Colágeno	3	59	54
Frankessmidt et al, 1997	Colágeno	3	62	58
Schukman et al, 1994	Macroplastique®	2,5	90	-
Dodat et al, 1998	Macroplastique®	5	93,3	84.6
Herz et al, 2001	Macroplastique®	2	81	-
Caldmore and Diamond, 2001	Condorcitos autólogos	3	83	70
Läckgren et al, 2001	Deflux®	7	85	72

En niños con mielomeningocele Yokoyama et al¹⁹⁶ obtienen la curación del reflujo en 9 pacientes, tras la inyección endoscópica de colágeno, pero a los 6 meses encuentran que el reflujo recidivó en 5 pacientes.

6. DISCUSIÓN

En mujeres adultas, Okeke et al ¹⁹⁷ consiguen curación en 8 de las 9 pacientes a los tres meses del tratamiento endoscópico, mientras que Murphy et al¹⁹⁸ consiguen la curación del reflujo en 19 de las 24 mujeres a los dos meses de la intervención, y Choo et al ¹⁹⁹ con un intervalo de seguimiento de cuatro meses obtiene la corrección del reflujo en 24 de las 30 pacientes.

En pacientes adultos con DNTUI ,Haferkamp et al²⁰⁰ refieren una resolución de los reflujos a los dos meses en 18 de los 20 pacientes, pero a los 16 meses de seguimiento sólo estaban libres de reflujo 3 pacientes. Arce et al ²⁰¹ en una serie de 11 pacientes, obtienen la corrección del reflujo a los tres meses en ocho, y Natsheh et al ²⁰² con un seguimiento medio de 9 años refieren la curación del reflujo en el 79% de las unidades renales tratadas, de 49 pacientes con reflujo.

De esta revisión de la literatura se puede establecer que los mejores resultados se obtienen en pacientes pediátricos y los peores en pacientes con DNTUI, siendo el porcentaje de curaciones obtenido en adultos sin DNTUI mas cercano a la obtenido en población infantil que a la obtenido en pacientes con DNTUI.

Respecto al resultado obtenido con una segunda inyección de sustancia obliterante en nuestro estudio, los pacientes intervenidos por segunda vez mostraron un menor porcentaje de curaciones (44%) que los intervenidos por primera vez (63%) , aunque las diferencias no fueron significativas.

Otros autores como Arce et al ²⁰¹ también, refieren un menor porcentaje de curación en los pacientes intervenidos por segunda vez (50% frente a 69%), aunque sin diferencias significativas debido al pequeño tamaño de la muestra (26 pacientes), mientras que Natsheh et al²⁰² refieren corrección del 50% de las unidades renales con una segunda inyección

frente la 63 % con la primera, y Choo et al ¹⁹⁹ indican una resolución del 60% con la segunda inyección frente la 89% de la primera. Únicamente Yokoyama et al ¹⁹⁶ refieren mejores resultados con la segunda inyección (100%) de éxitos que con la primera. Aunque estos autores no realizan seguimiento de esa segunda inyección.

6.2 Factores pronósticos del tratamiento endoscópico del reflujo vesicoureteral

La diferencia entre un estudio científico y otro que no lo es, consiste en que en el primero se enuncian hipótesis que deben ser comprobadas experimentalmente (método hipotético-deductivo), mientras que el segundo se limita a exponer datos sin establecer ninguna explicación de los mismos²⁰³.

Las hipótesis científicas pueden ser de dos tipos: explicativas o predictivas. Las primeras establecen relaciones entre datos conocidos, las segundas prevén los resultados que se producirán a partir de ciertos datos iniciales.

Entre las hipótesis predictivas los estudios sobre factores pronósticos son importantes en los estudios biomédicos ya que permiten conocer la evolución de una determinada enfermedad o el resultado de cierto tratamiento a partir de ciertas características clínicas y biológicas de los pacientes²⁰⁴.

En el apartado anterior hemos revisado el porcentaje de resolución del reflujo vesicoureteral en distintas poblaciones. Se trata de una información empírica, pero que no explica ni predice por qué en unos casos se obtiene la curación del RVU y en otros no.

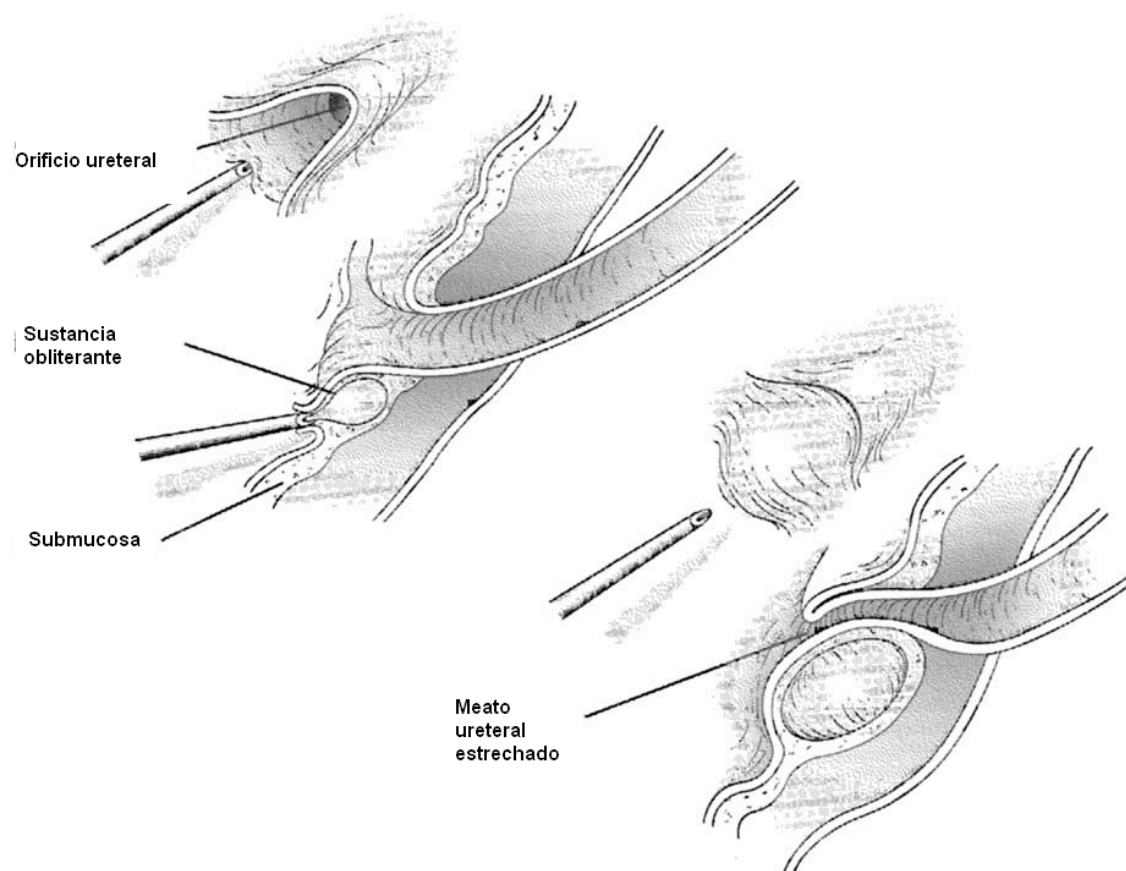
En esta sección buscaremos qué factores pueden predecir el resultado del tratamiento endoscópico del RVU, contrastándolos con datos obtenidos en nuestro estudio.

6.2.1 Influencia de la técnica quirúrgica

La técnica para la inyección endoscópica de la sustancia obliterante ha sufrido pocas variaciones desde su descripción por O'Donnell y Puri¹⁸⁴, denominando a esta técnica STIG (“Subureteric Teflón Injection”). La finalidad del tratamiento endoscópico del reflujo es producir un efecto masa en la porción submucosa del uréter para de esta forma obliterar el meato²⁰⁵.

La inyección submucosa se realiza a escasos milímetros por debajo del meato ureteral. El resultado anatómico del tratamiento se pone de evidencia al aparecer una protuberancia en el suelo del uréter submucoso en cuyo extremo superior se sitúa el meato en forma de hendidura. .

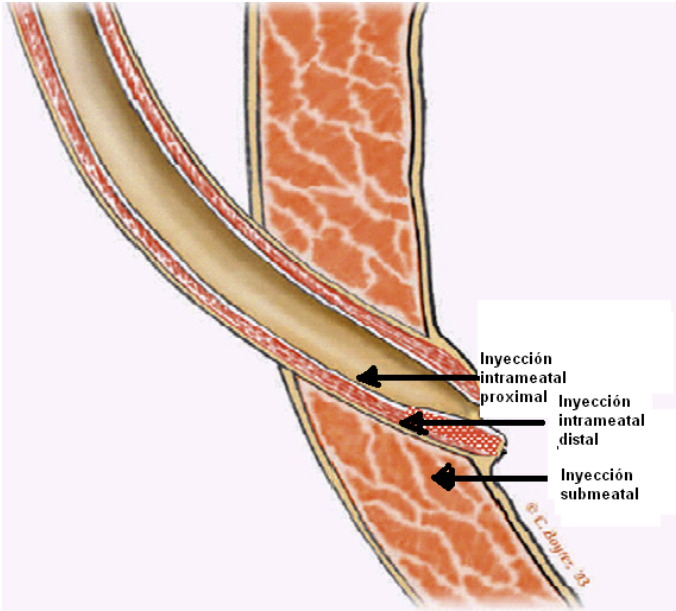
Figura 46.- Inyección endoscópica de sustancia obliterante



En el caso de reflujo de alto grado en 2004 Kirsch et al²⁰⁶ presentaron una modificación de la técnica, denominada técnica de implantación con hidrodistensión, que consiste en la hidrodistensión del meato ureteral dirigiendo el flujo del líquido de lavado directamente al uréter y en la inyección por dentro del meato ureteral.

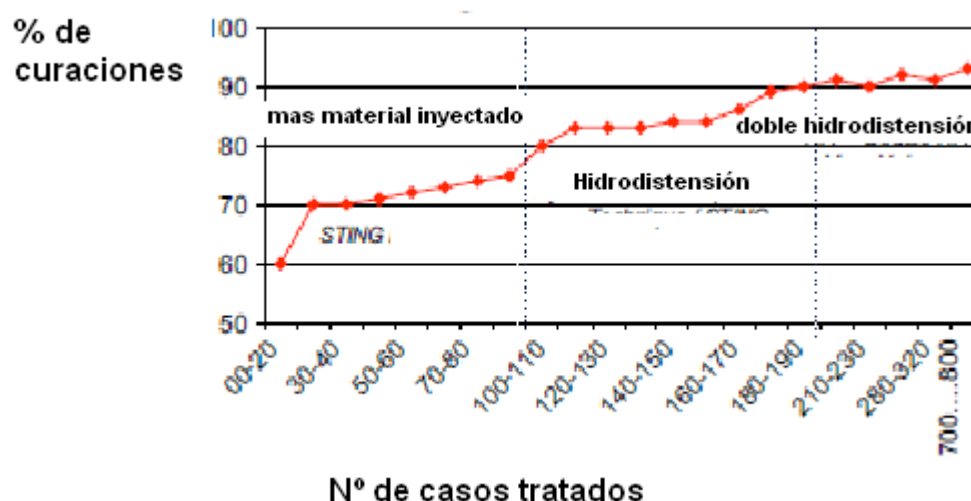
Posteriormente se modificó la técnica realizando una la inyección intrameatal distal y otras proximal con el fin de incrementar el trayecto submucoso (doble hidrodistensión) y crear el orificio en forma de hendidura. Además esta técnica se puede combinar con la inyección submeatal de sustancia obliterante.

Figura 47.- Modificaciones técnicas de la inyección de sustancia obliterante



Su principal dificultad es evitar perforar la mucosa ureteral lo que origina la pérdida de la sustancia y por lo tanto la ausencia de efecto obliterante. Existe una curva de aprendizaje que no es excesivamente prolongada. Se estima que se necesitan entre 20 a 40 casos para dominar la técnica²⁰⁷. Por su parte Moliterno et al²⁰⁸ refieren un 60% de éxitos en sus 20 primeros pacientes y un 80% en sus últimos 20 pacientes.

Figura 48.- Curva de aprendizaje de la inyección endoscópica



En nuestro estudio no observamos ninguna relación entre la fecha de la intervención y el resultado del tratamiento endoscópico, lo que es compatible con la ausencia de influencia de la curva de aprendizaje en el resultado, aunque es posible que su efecto se note a más largo plazo.

6.2.2 Influencia de los materiales obliterantes.

Dado que el objetivo del tratamiento endoscópico del RVU es crear un efecto masa que aumente la resistencia del uréter submucoso al paso de la orina, el material utilizado debe reunir unas determinadas propiedades ²⁰⁷.

- Integridad anatómica. Se define como la capacidad del material de ser liberado endoscópicamente y de conservar su volumen en el tiempo (de no ser reabsorbido).
- Seguridad. Se define como la propiedad de ser biocompatible. Es decir no tener propiedades antigénicas ni cancerígenas y de no migrar a otras localizaciones.

Han sido varias las sustancias utilizadas como:

1. Teflón

La pasta de teflón corresponde a micropartículas de politetrafluoroetileno (PTFE), contenidas en la glicerina. Este polímero de tetrafluoroetileno posee una gran inercia química y, sobre todo, biológica: ningún producto químico o enzimático puede alterar el teflón. Un mililitro de pasta equivale a 0,74 g de polvo de teflón y a 0,74 g de glicerina. El tamaño de las partículas de teflón en suspensión es de aproximadamente un micrómetro.

En 1962, Arnold utilizó la pasta de teflón, inicialmente en otorrinolaringología (ORL), para mejorar la oclusión de las cuerdas vocales paralizadas durante la fonación²⁰⁹. Más tarde, a partir de 1974, Politano empleó esta pasta en forma de inyección periuretral para el tratamiento de las incontinencias urinarias femeninas²¹⁰.

El teflón fue la primera sustancia utilizada en el tratamiento endoscópico del RVU por Puri y O'Donnell¹⁸³. Sin embargo el mayor inconveniente del teflón es su propensión a emigrar al ser fagocitadas por las células del sistema reticulo-endotelial .formando nódulos linfáticos pelvianos. Además pueden ser liberadas al torrente circulatorio y trasportarse a órganos distantes, como pulmones, cerebro, riñones y bazo.²⁰⁷. Es por eso que nunca ha sido aprobada por la Drug and Food Administration de Estados Unidos (FDA) para su uso clínico²¹¹.

2. Colágeno.

Esta sustancia está formada por fibras de colágeno purificado de origen bovino. Una vez inyectado es neovascularizado y origina una reacción fibroblástica que resulta en un reemplazamiento del colágeno bovino por colágeno endógeno, lo que posibilitaría el mantenimiento de la sustancia in situ¹⁸. Inicialmente el colágeno se utilizó para el tratamiento de la incontinencia de esfuerzo en la mujer. En 1987, Peters y Jeffs comenzaron a emplearlo para el tratamiento del reflujo²¹² (157).

Aunque su eficacia a corto plazo es alta, parece ser que con el tiempo debido a su tendencia a la emigración, sus resultados son peores²¹³.

Entre sus inconvenientes se encuentra que puede provocar una reacción alérgica, por lo tanto, antes de su administración intravesical, se recomienda realizar una prueba subcutánea. Por esta razón la Food and Drug Administration no ha aprobado el uso clínico de esta sustancia²¹⁴.

3. Deflux®

Este producto consiste en microesferas de dextranómero suspendidas en ácido hialurónico. Las microesferas de dextranómero crean una malla tridimensional donde se depositan moléculas de polisacáridos dextránomeros.

La ventaja de este material es su ausencia de inmunogenicidad debidos a que no hay circulación libre de las partículas de dextranómero debido a su forma esférica y gran tamaño (entre 80 y 120 μm). Por otra parte, el ácido hialurónico es una molécula presente en todos los tejidos del organismo. Esta sustancia ha sido aprobada por la FDA para le tratamiento del RVU ²¹⁴.

Sugiyama et al comprueban que el porcentaje de curaciones a largo plazo (entre 5 y 9 años) del RVU utilizando Deflux®, teflón o colágeno es similar²¹⁵.

Entre sus inconvenientes se encuentra que se degrada a la semana mediante hidrólisis, pero parece ser que origina una reacción fibroblástica que da lugar a la producción de colágeno endógeno de manera similar a la reacción producida por el colágeno bovino ²⁰⁷.

4. Macroplastique®

Esta sustancia esta compuesta por partículas de silicona (polidimetilsilioxano) de 1 a 450 µm vulcanizadas suspendidas en un gel de polivinilpirrolidona (povidona).

Algunos autores han indicado la posibilidad de migración de manera similar la teflón, aunque parece que las partículas que componen este material tienen un tamaño medio suficiente (150 µm) para minimizar el riesgo de migración a distancia, tal como ha demostrado la experimentación de Henly en el perro ²¹⁶. A diferencia del teflón esta sustancia no origina granulomas inflamatorios ²⁰⁷. Sin embargo, de manera similar al teflón todavía no ha recibido la aprobación de la FDA por su potencial riesgo de emigración ²¹⁴.

En 1992, Schulman presentó los primeros resultados obtenidos en el tratamiento del reflujo en el niño ²¹⁷. Oswald et al, compararon la eficacia de esta sustancia con el Deflux® observando una eficacia similar después de la primera inyección, aunque parece ser que a largo plazo el Macroplastique® ha mostrado mejores resultados ²¹⁸. Por su parte, Moore et al ²¹⁹ describen un mayor porcentaje de éxitos con el Macroplastique® que con el Deflux®. Cabezali et ²²⁰ al, no encuentran diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento del RVU en niños entre el teflón, el Deflux® y el Macroplastique® con un seguimiento entre 1,5 y 15 años.

En nuestro estudio, el tipo de sustancia empleada (Deflux® o Macroplastique®) no demostró tener una influencia significativa en el resultado. No obstante, la falta de un ensayo clínico aleatorio impide extraer conclusiones válidas.

5. Otras sustancias

El uso de condrocitos autólogos se basa en la potencialidad de estas células de generar cartílago viable favoreciendo la creación de un efecto masa. Se han utilizado condrocitos bovinos suspendidos en polvo de arginato en forma de gel ²¹³. Sin embargo, de manera similar la colágeno parece que su tendencia a ser reabsorbido limita su eficacia a largo plazo²²¹.

La hidroxiapatita cálcica se ha utilizado como material biocompatible en cirugía ortopédica y dental. La FDA ha aprobado su utilización como tratamiento de la incontinencia urinaria, aunque no para el RVU. Merrot et al²²², compararon la eficacia de al hidroxiapatita con el Deflux® en el tratamiento del RVU sin encontrar diferencias significativas. Tampoco Dirim et al ²²³, encuentran diferencias significativas entre el tratamiento con hidroxiapatita, Deflux® o Macroplastique®.

6.2.3. Influencia de los factores demográficos

En nuestra serie observamos que la edad también demostró ser un factor pronóstico del resultado del tratamiento endoscópico del RVU. La edad media de los pacientes curados fue significativamente menor. Si comparamos los resultados publicados del tratamiento en niños frente a adultos se observa un menor porcentaje de curación en este último grupo de edad.

Sin embargo, en niños, la mayoría de las series consultadas no encuentran relación entre esta variable y el resultado del tratamiento endoscópico del RVU²²⁴, aunque Ponce et al.²²⁵, refieren que los pacientes más jóvenes tienen mayor porcentaje de curación del RVU con tratamiento conservador.

Esta variable demostró en nuestro estudio estar relacionada con la bilateralidad del reflujo (menos frecuente en pacientes más jóvenes). Sin embargo, la antigüedad de la lesión no influyó en el resultado del tratamiento, por lo que cabe suponer que la influencia de la edad tiene que ver más con los procesos propios del envejecimiento que con los efectos en el tiempo de la lesión medular.

Respecto del sexo, en nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas, aunque el porcentaje de mujeres curadas fue mayor que el de varones (69% frente a 58%). En las series revisadas tampoco se refieren a esta variable como factor pronóstico del resultado del tratamiento²¹⁰. Únicamente, Dirim et al.²²³, encuentran que el sexo del paciente influyó en el resultado.

6.2.4 Influencia de los factores anatómicos

El grado de reflujo constituye uno de los factores pronósticos más contrastados, tanto en niños²²⁶, como en adultos^{201 227}.

En nuestro estudio el Riesgo Relativo (RR) de persistencia del reflujo fue 2, 64 veces mayor en RVU de alto grado. Relacionado con el grado del reflujo se encuentra su bilateralidad. El grado de RVU fue mayor en los reflujos bilaterales que en los unilaterales, lo que explica el peor pronóstico de la bilateralidad.

Otros factores anatómicos que influyen en el resultado del tratamiento endoscópico son: la duplicidad ureteral^{228 229}, los ureteroceles²¹⁸, y la dilatación ureteral²³⁰.

Respecto a la apariencia del meato ureteral, más que su apariencia previa, es importante para la curación del RVU la creación de una protuberancia en el suelo del uréter mediante la inyección endoscópica^{231 232}.

6.2.5 Influencia de los factores funcionales

El RVU se clasifica según su etiopatogenia en dos categorías: reflujo vesicoureteral primario debido a un defecto del mecanismo valvular ureteral y reflujo vesicoureteral secundario. Esta segunda categoría se define por la existencia de una alteración funcional del TUI asociada al RVU. En este caso, el RVU se origina porque la alteración funcional del TUI produce un aumento de la presión vesical que vence la resistencia que opone el mecanismo valvular ureteral, tanto en niños¹⁰⁸, como en adultos²³³.

En pacientes con DNTUI, por definición el RVU es siempre secundario. Se han descrito dos tipos de DNTUI que origina un aumento de la presión vesical: la alteración de la acomodación vesical y la obstrucción del TUI por disinergia detrusor esfínter periuretral¹¹⁴.

No está clara la relación de otras alteraciones funcionales del TUI como la hiperactividad del detrusor o la incontinencia urinaria de esfuerzo con el RVU.

A continuación, discutiremos la influencia de las alteraciones funcionales del TUI en el tratamiento endoscópico del RVU.

6.2.5.1 Influencia de acomodación vesical

El tratamiento quirúrgico del RVU en pacientes con DNTUI, con acomodación vesical disminuida, es la cistoplastia de aumento. Simforoosh et al²³⁴, con esta técnica consiguen la resolución del RVU, en el 85% , de los 140 pacientes intervenidos sin necesidad de realizar ninguna otra técnica antirreflujo, con un seguimiento medio de 44,5 meses.

6. DISCUSIÓN

El tratamiento endoscópico del reflujo en pacientes con acomodación disminuida es controvertido. Lee et al²³⁵ refieren un porcentaje de curación con inyección endoscópica, con un seguimiento entre 3 y 12 meses, similar en pacientes con baja acomodación, en comparación con un grupo de pacientes con acomodación normal. Sin embargo, el seguimiento de los pacientes fue corto, por lo que no se pueden extraer conclusiones definitivas²³⁶.

Haferkamp et al²⁰⁰, refieren malos resultados con cirugía endoscópica a largo plazo (8 años) en un grupo de pacientes con mielomeningocele y arreflexia del detrusor. Sin embargo, en esta serie, la presión del detrusor a capacidad cistomanométrica (28 cm H₂O) fue considerablemente mas alta que la observada en nuestro estudio (8.30 cm H₂O).

6.2.5.2 Influencia de la obstrucción del TUI

Burgdoerfer and Bohatyrewicz ¹⁹¹, observaron que el tratamiento quirúrgico desobstructivo en pacientes con DNTUI, tipo disinergia detrusor esfínter periuretral mediante esfinterotomía, origina la curación del reflujo vesicoureteral asociado en el 71% de los casos.

En niños con RVU y valvas uretrales, Heikkilä et al ¹⁹⁰, refieren que la resección de las valvas resolvió el RVU el 62 % de los caso el RVU y tras posterior tratamiento endoscópico del reflujo en otro 21%.

Higham-kessler et al ²³¹, indican que el tratamiento endoscópico del reflujo en niños con alteraciones miccionales ofrece peores resultados que en los niños sin esas alteraciones (44% de fracasos frente la 13%). Moliterno et al ²⁰⁸, también desaconsejan el tratamiento endoscópico en niños con alteraciones miccionales. Sólo Lavelle et al, ²³² no encuentran en su serie un peor pronóstico del tratamiento endoscópico en niños con disfunciones miccionales, aunque su seguimiento fue sólo de tres meses.

En pacientes adultos Arce et ²⁰¹, también refieren peores resultados en caso de disfunción miccional.

En nuestro estudio, no tratamos endoscópicamente el reflujo de los pacientes con DNTUI y obstrucción del tracto urinario inferior, por lo que no podemos discutir el pronóstico del tratamiento endoscópico del reflujo en este tipo de pacientes.

6.2.5.3 Influencia de la incontinencia urinaria de esfuerzo

En nuestro estudio se demostró que la presencia de IUE fue un factor de buen pronóstico respecto a la curación del reflujo. Los pacientes sin IUE tenían un RR de persistencia del reflujo 2,79 veces mayor.

La acción protectora de la IUE se explicaría porque disminuye el gradiente de presión uretral, manteniendo el gradiente de presión de la Unión Vesico Ureteral (UVU), por lo que al elevarse la presión intravesical, la orina fluirá a través de la uretra, evitando de este modo el reflujo.

No hemos encontrado en la literatura ninguna otra referencia al respecto por lo que se trata de un dato inédito e importante aportado por nuestro estudio.

6.2.5.4 Influencia de la hiperactividad del detrusor

La hipótesis principal que hemos contrastado en este estudio es la hiperactividad neurógena del detrusor (HND), que aparece en el estudio videourodinámico después del reflujo no influye en el sobre el resultado del tratamiento endoscópico del RVU, ya que se trata de un reflujo pasivo evolucionado, cuyo origen es la alteración del mecanismo antirreflujo y que por lo tanto debe ser tratado endoscópicamente.

De acuerdo con esta hipótesis en nuestro estudio sólo tratamos endoscópicamente el RVU que tenía lugar sin asociarse a HND. Si el reflujo se asocia a HND, lo tratamos con anticolinérgicos cuando el reflujo aparece después de la HND en el estudio videourodinámico.

Sin embargo, también tratamos endoscópicamente el reflujo asociado a HND si éste tenía lugar antes de aparecer la contracción involuntaria del detrusor. Este tipo de reflujo es

considerado por Salinas et al ¹²⁸, un reflujo pasivo evolucionado ya que en un primer momento fue un reflujo secundario a HN, pero con el tiempo, ha dado lugar a una lesión anatómica del meato, comportándose como un reflujo primario.

El tratamiento endoscópico del reflujo vesicoureteral en pacientes con hiperactividad del detrusor no asociada a obstrucción del tracto urinario inferior, es un asunto controvertido.

Kraft et al ²³⁷ comparan el resultado del tratamiento endoscópico en 13 niños sin hiperactividad del detrusor post tratamiento médico, frente a 28 niños en los que la hiperactividad persistió pese al tratamiento, y comprueban que el porcentaje de curación de ambos grupos (con un seguimiento de 1 a 5 años), fue mejor en el grupo de pacientes con persistencia de HD (86%) que en aquellos sin HD (77%). Willemsen and Nijman ¹⁷⁰, también consideran que la hiperactividad del detrusor no supone un peor resultado del tratamiento quirúrgico del RVU en niños.

En niños con mielomeningocele que tienen RVU e hiperactividad neurógena del detrusor tratada con anticolinérgicos, Yokoyama et al ¹⁹⁶ comprueban que sólo el 12,5% de los reflujos permanecían curados, a los 5,1 de seguimiento medio.

Por su parte Arce et al ²⁰¹, en un grupo de pacientes adultos obtiene peores resultados en pacientes con hiperactividad del detrusor idiopática o neurógena.

En nuestro estudio, comprobamos que aunque el tratamiento endoscópico curó el RVU al 51% de los pacientes con HND (con un seguimiento medio de 22 meses). Pero éstos pacientes tenían un peor pronóstico que aquellos pacientes con arreflexia (la probabilidad de persistencia del reflujo fue de 2,82 veces más), a pesar de tratarse en todos los casos de un reflujo que aparecía antes de la contracción involuntaria del detrusor (reflujo pasivo evolucionado). Además, en el estudio multivariante comprobamos que la

6. DISCUSIÓN

HND junto con el grado de RVU eran las dos únicas variables independientes que predecían el resultado de la cirugía endoscópica.

Por otra parte, el resultado del tratamiento fue independiente de la capacidad vesical, a la que aparecía de hiperactividad del detrusor.

Estos datos nos obligan a rechazar nuestra hipótesis de que el reflujo pasivo evolucionado se comporta como un reflujo primario y que por lo tanto su tratamiento es meramente quirúrgico. Hemos comprobado que la HND asociada empeora el pronóstico del tratamiento.

Aunque la hiperactividad del detrusor sin obstrucción del TUI no es considerada un factor de riesgo para el RVU^{122 238}, la hiperactividad aislada del detrusor sin obstrucción del TUI puede ser un factor de mantenimiento del RVU, una vez que éste se ha producido, incluso después de haber sido resuelta la obstrucción. Burgdoerfer and Bohatyrewicz¹⁹¹, indican que en algunos casos el reflujo persiste a pesar de que el tratamiento quirúrgico resolvió la obstrucción mediante esfinterotomía, y consideran que la resolución del reflujo depende de la capacidad de recuperación de la unión ureterovesical. Es posible que la hiperactividad del detrusor impida esa recuperación.

En los casos de pacientes con HND en los que el tratamiento endoscópico ha fracasado se debería tratar la HND asociada aumentando la dosis o la potencia del agente anticolinérgico o utilizando otros tratamientos como la toxina botulínica en vejiga, en vez de realizar un segundo procedimiento endoscópico sobre el reflujo.

La reintervención quirúrgica debe reservarse para aquellos pacientes sin HND en que ha fracasado el anterior tratamiento, sobretodo si el reflujo es de alto grado.

De todas formas, no está claro qué tratamiento ofrece los mejores resultados en pacientes con HND no obstructiva y RVU, teniendo en cuenta que en nuestro estudio la

cirugía endoscópica resolvió el 51% de los RVU: intentar corregir la HND asociada (aumentando la dosis o potencia de los agentes anticolinérgicos o utilizando toxina botulínica), o realizar de entrada el tratamiento endoscópico del RVU.

CONCLUSIONES

7. Conclusiones

1. Los factores pronósticos que influyeron en el resultado del tratamiento endoscópico del Reflujo Vesicoureteral en pacientes con lesión medular fueron demográficos, anatómicos y funcionales.
2. Entre los factores demográficos, solo la edad demostró tener una relación significativa e inversa con el resultado del tratamiento endoscópico (a mayor edad, menor porcentaje de curaciones).
3. Entre los factores anatómicos, el grado y la bilateralidad del reflujo influyeron en el resultado del tratamiento endoscópico (peor resultado en caso de reflujo bilateral y grado mayor de I).
4. Entre los factores funcionales la presencia de hiperactividad neurógena del detrusor fue un factor de mal pronóstico, mientras que la presencia de incontinencia urinaria de esfuerzo fue un factor de buen pronóstico.
5. El análisis multivariante mostró que sólo hubo dos factores que influyeron independientemente en el resultado del tratamiento endoscópico: un factor anatómico (el grado del reflujo vesicoureteral) , y un factor funcional (la presencia de hiperactividad neurógena del detrusor).
6. La hiperactividad neurógena del detrusor constituye por si misma un factor de mantenimiento del Reflujo Vesicoureteral, por lo que debe ser tratada prioritariamente, aunque exista un defecto anatómico del mecanismo antirreflujo.

DIFUSIÓN DE RESULTADOS

8. Difusión de resultados.

- Basado en nuestro estudio se ha publicado:

Actas Urol Esp. 2013 Oct;37(9):565-570. doi: 10.1016/j.acuro.2013.02.007. Epub 2013 Apr 18.

Prognostic Factors of Endoscopic Treatment of Vesicoureteral Reflux in Spinal Cord Injured Patients.

[Article in English, Spanish]

Vírseda M, Salinas J, Bolufer E, Esteban M, Méndez S.

Source

Servicio de Urología, Hospital Nacional de Paraplégicos, Toledo, España

Actas Urol Esp: Impact Factor 1,144

- Basado en el estudio se encuentra pendiente de publicación:

Is it right to treat endoscopically vesicoureteral reflux with non simultaneous involuntary detrusor contraction in chronic spinal cord injury patients with neurogenic detrusor overactivity?

Short title: endoscopic treatment of vesicoureteral in spinal cord injury.

Authors: Eduardo Bolufer (a), Miguel C Vírseda (a), Jesús C Salinas (b), Manuel F Esteban (a)

8. DIFUSIÓN DE RESULTADOS

- a. Department of Urology, Hospital Nacional de Paraplégicos, Toledo (Spain)
- b. Department of Urology, Hospital Clínico San Carlos, Complutense University. Madrid (Spain)

Urologia Internationalis ISSN 0042-1138

Impact Factor: 0,99

BIBLIOGRAFIA

9. Bibliografia.

- 1 Shnorhavorian M, Anderson KR. Anatomic and physiologic considerations in ureteroscopy. *Urol Clin North Am.* 2004;31(1):15-20.
2. Canda AE, Turna B, Cinar GM, Nazli O. Physiology and pharmacology of the human ureter: basis for current and future treatments. *Urol Int.* 2007;78(4):289-98
- 3 Shafik A. Study of the effect of vesical filling and voiding on ureterovesical junctions and internal urethral meatus: the filling and meato-vesico-ureteral reflexes. *Int J Urol.* 1998;5(5):449-53.
- 4 Jorgensen TM. Pathogenetic Factors in Vesicoureteral Reflux. *Neurourol Urodyn* 1986; 5: 153-183.
- 5 Klevmark H. Motility of the urinary bladder in cats during filling at physiological rates. *Acta Physiol. Scand.* , 1974; 90: 565-67.
- 6 Schäfer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, Sterling AM, Zinner NR, van Kerrebroeck P; International Continence Society. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(3):261-74..
- 7 Salinas J, Virseda M, Fuente MP, Mellado F, Uson AC. A study on the viscoelastic properties of the urinary bladder in dogs. *Urol Int.* 1992;49(4):185-90.
- 8 Zinner NR, Ritter RC, Sterling AM, Donker PJ. The physical basis of some urodynamic measurements. *J Urol.* 1977;117(6):682-9.

9 Petros PE, Ulmsten U. An Integral Theory and its Method for Diagnosis and Management of Female Urinary Incontinence, Scand J Urol Nephrol 1993; Vol 27 Supplement No 153 - PARTS I -IV: 1-93.

10 Thind P, Lose G, Colstrup H. Initial urethral pressure increase during stress episodes in genuine stress incontinence women. BrJ Urol 1992; 69:137-140.

11 Gosling JA, Chilton CP. The anatomy of bladder uretra and pelvis floor. In Mundy, Stephenson and Wein (eds9). Urodynamics. principles, practice and applications. Churchill-Livingstone. Edinburgh 1994, pp 3.14.

12 Hickey DS, Phillips JI, Hukins DW. Arrangements of collagen fibrils and muscle fibres in the female urethra and their implications for the control of micturition. Br J Urol. 1982;54(5):556-61.

13 Murakumo M, Ushiki T, Abe K, Matsumura K, Shinno Y, Koyanagi T. Three-dimensional arrangement of collagen and elastin fibers in the human urinary bladder: a scanning electron microscopic study. J Urol. 1995;154(1):251-6.

14 Hutch JA. The internal urinary sphincter: a double-loop system. J Urol. 1971;105(3):375-83.

15 DeLancey JO. Anatomy and physiology of urinary continence. Clin Obstet Gynecol. 1990;33(2):298-307.

16 Gosling JA, Dixon JS, Critchley HO, Thompson SA. A comparative study of the human external sphincter and periurethral levator ani muscles. Br J Urol. 1981; 53(1):35-41.

17 Buzelin JM. L'organisation de la fonction neurologique vésico-sphinctérien J Urol (Paris). 1981;87(8):479-506.

- 18 Fletcher TF, Bradley WE. Afferent nerve endings in the urinary bladder of the cat. *Am J Anat.* 1970;128(2):147-57.
- 19 Fukuda H, Koga T. Stimulation of three areas of the primary motor cortex interrupts micturition in dogs. *J Auton Nerv Syst.* 1992 15;38(3):177-90.
- 20 Zvara P, Carrier S, Kour NW, Tanagho EA. The detailed neuroanatomy of the human striated urethral sphincter. *Br J Urol.* 1994;74(2):182-7.
- 21 Gil-Vernet S. Mécanisme neuronal de la miction. *J Urol Nephrol (Paris).* 1974;80(12 pt 2):419-21.
- 22 Elbadawi A, Schenk EA. A new theory of the innervation of bladder musculature. 2. Innervation of the vesicourethral junction and external urethral sphincter. *J Urol.* 1974;111(5):613-5.
- 23 Hofmann R, Gomez R, Schmidt R, Tanagho EA. Effects of nerve stimulation on blood flow in the urinary bladder, urethra and pelvic floor in the dog. *J Urol.* 1993;150(6):1945-9.
- 24 Gosling JA, Dixon JS, Lendon RG. The autonomic innervation of the human male and female bladder neck and proximal urethra. *J Urol.* 1977 Aug;118(2):302-5.
- 25 Bridgewater M, Davies JR, Brading AF. Regional variations in the neural control of the female pig urethra. *Br J Urol.* 1995;76(6):730-40.
- 26 Buzelin JM, Lacert P, Le Normand L. L'ontogenèse de la fonction vésico-sphinctérien. *J Urol (Paris).* 1988;94(4):211-6.
- 27 Jen PY, Dixon JS, Gosling JA. Immunohistochemical localization of neuromarkers and neuropeptides in human fetal and neonatal urinary bladder. *Br J Urol.* 1995;75(2):230-5.

28 Dixon JS, Jen PY. Development of nerves containing nitric oxide synthase in the human male urogenital organs. *Br J Urol.* 1995;76(6):719-25.

29 Jen PY, Dixon JS, Gearhart JP, Gosling JA. Nitric oxide synthase and tyrosine hydroxylase are colocalized in nerves supplying the postnatal human male genitourinary organs. *J Urol.* 1996;155(3):1117-21.

30 Bradley WE. Ontogeny of central regulation of visceral reflex activity in the rabbit. *Am J Physiol.* 1967;212(2):335-40.

31 Rheingold HL, Stanley WC. Developmental psychology. *Annu Rev Psychol.* 1963;14:1-28.

32 Schneirla TC, Rosenblatt JS. "Critical Periods" in the Development of Behavior. *Science.* 1963 Mar 15;139(3559):1110-5.

33 Gormley EA, Griffiths DJ, McCracken PN, Harrison GM. Polypharmacy and its effect on urinary incontinence in a geriatric population. *Br J Urol.* 1993;71(3):265-9.

34 Susset JG, Servot-Viguier D, Lamy F, Madernas P, Black R. Collagen in 155 human bladders. *Invest Urol.* 1978;16(3):204-6.

35 Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. I. Methods of a prospective ultrastructural/urodynamic study and an overview of the findings. *J Urol.* 1993;150(5 Pt 2):1650-6.

36 Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. II. Aging detrusor: normal versus impaired contractility. *J Urol.* 1993;150(5 Pt 2):1657-67.

- 37 Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III. Detrusor overactivity. *J Urol*. 1993;150(5 Pt 2):1668-80.
- 38 Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. IV. Bladder outlet obstruction. *J Urol*. 1993;150(5 Pt 2):1681-95.
- 39 Geirsson G, Fall M, Lindstrom S. Subtypes of overactive bladder in old age. *Age Ageing*. 1993;22(2):125-31.
- 40 Griffiths DJ, McCracken PN, Harrison GM, Moore KN. Urinary incontinence in the elderly: the brain factor. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1994;157:83-8.
- 41 Edwards L, Malvern J. The urethral pressure profile: theoretical considerations and clinical application. *Br J Urol*. 1974;46(3):325-35.
- 42 Ouslander JG, Zarit SH, Orr NK, Muira SA. Incontinence among elderly community-dwelling dementia patients. Characteristics, management, and impact on caregivers. *J Am Geriatr Soc*. 1990;38(4):440-5.
- 43 Ouslander JG, Palmer MH, Rovner BW, German PS. Urinary incontinence in nursing homes: incidence, remission and associated factors. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41(10):1083-9.
- 44 Asplund R, Aberg HE. Micturition habits of older people. Voiding frequency and urine volumes. *Scand J Urol Nephrol*. 1992;26(4):345-9.
- 45 Gjone R. Peripheral autonomic influence on the motility of the urinary bladder in the cat. II. "Tone". *Acta Physiol Scand*. 1966;66(1):72-80.
- 46 Bridgewater M, MacNeil HF, Brading AF. Regulation of tone in pig urethral smooth muscle. *J Urol*. 1993;150(1):223-8.

47 Flood HD, Downie JW, Awad SA. Urethral function after chronic cauda equina lesions in cats. I. The contribution of mechanical factors and sympathetic innervation to proximal sphincter dysfunction. *J Urol*. 1990;144(4):1022-8.

48 Tanagho EA, Miller ER. Initiation of voiding. *Br J Urol*. 1970;42(2):175-83.

49 Buzelin JM, Glemain P, JJ L. Physiologie vésicosphinctérienne. In: Médicales ESe, editor. *Encycl Méd Chir*. Paris: Elsevier SAS; 1999. p. 18-202-A-10.

50 Mackel R. Segmental and descending control of the external urethral and anal sphincters in the cat. *J Physiol*. 1979;294:105-22.

51 Enhorning G. Simultaneous recording of intravesical and intra-urethral pressure. A study on urethral closure in normal and stress incontinent women. *Acta Chir Scand Suppl*. 1961;Suppl 276:1-68.

52 DeLancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(6):1713-20.

53 Constantinou CE, Govan DE. Spatial distribution and timing of transmitted and reflexly generated urethral pressures in healthy women. *J Urol*. 1982;127(5):964-9.

54 van der Kooi JB, van Wanroy PJ, De Jonge MC, Kornelis JA. Time separation between cough pulses in bladder, rectum and urethra in women. *J Urol*. 1984;132(6):1275-8.

55 Shafik A. Vesiclelevator reflex. Description of a new reflex and its clinical significance. *Urology*. 1993;41(1):96-100.

56 Groen J, van Mastrigt R, Bosch R. Contractility of the guinea pig bladder measured in situ and in vitro. *Neurourol Urodyn*. 1994;13(5):587-95.

- 57 Bradley WE, Rockswold GL, Timm GW, Scott FB. Neurology of micturition. J Urol. 1976;115(5):481-6.
- 58 Kuru M. Nervous control of micturition Physiol Rev. 1965;45:425-94
- 59 Brading AF, Turner WH. The unstable bladder: towards a common mechanism. Br J Urol. 1994;73(1):3-8.
- 60 Mahony DT, Laferte RO, Blais DJ. Integral storage and voiding reflexes. Neurophysiologic concept of continence and micturition. Urology. 1977;9(1):95-106.
- 61 Labat JJ, Le Coguic G, Mathe JF, Buzelin JM. Inactivité du détrusor dans les lésions de la moelle épinière centrales. Hypothèse de hyperreflexia inhibiteur d'origine sympathique]. J Urol (Paris). 1982;88(8):527-30.
- 62 Bradley WE, Timm GW, Scott FB. Innervation of the detrusor muscle and urethra. Urol Clin North Am. 1974;1(1):3-27.
- 63 Godec CJ, Cass AS. Psychosocial aspects of micturition. Urology. 1981;17(4):332-4.
- 64 Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A; Standardisation Sub-committee of the International continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn. 2002;21(2):167-78.
- 65 Gilmour RF, Churchill BM, Steckler RE, Houle AM, Khoury AE, McLorie GA. A new technique for dynamic analysis of bladder compliance. J Urol. 1993;150(4):1200-3.

66 Hashim H, Abrams P. Overactive bladder: an update. *Curr Opin Urol*. 2007;17(4):231-6.

67 Meng E, Lin W, Lee W, Chuang Y. Pathophysiology of Overactive Bladder. *LUTS* 2012; 4 : 48–55.

68 Daneshgari F, Moore C. Advancing the understanding of pathophysiological rationale for the treatment of stress urinary incontinence in women: the 'trampoline theory'. *BJU Int*. 2006 ;98 Suppl 1:8-14.

69 Schäfer W. Principles and clinical application of advanced urodynamic analysis of voiding function. *Urol Clin North Am*. 1990;17(3):553-66.

70 Vírveda M, Salinas J, López A, Esteban M. Usefulness of Dynamic Urethral Resistance Relation (DURR) measurement for differential diagnosis between static and dynamic urinary obstruction in male spinal cord injury patients. *Neurourol Urodyn*. 2012 ;31(4):549-55.

71 Hill AV .: The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. *Proc R SOC Lond [Biol]*, 1938; 126: 136-193.

72 Griffiths D. Assessment of Detrusor Contraction Strength or Contractility *Neurourol Urodyn* 1991; 10:1-18.

73 Stöhrer M, Goepel M, Kondo A, Kramer G, Madersbacher H, Millard R, Rossier A, Wyndaele JJ. The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction: with suggestions for diagnostic procedures. International Continence Society Standardization Committee. *Neurourol Urodyn*. 1999;18(2):139-58.

74 Andrew J, Nathan PW. Lesions of the anterior frontal lobes and disturbances of micturition and defecation. *Brain*. 1964;87:233-62.

- 75 Lang EW, Chesnut RM, Hennerici M. Urinary retention and space-occupying lesions of the frontal cortex. *Eur Neurol*. 1996;36(1):43-7.
- 76 Renier WO, Gabreels FJ. Evaluation of diagnosis and non-surgical therapy in 24 children with a pontine tumour. *Neuropediatrics*. 1980;11(3):262-73.
- 77 Toba K, Ouchi Y, Orimo H, Iimura O, Sasaki H, Nakamura Y, et al. Urinary incontinence in elderly inpatients in Japan: a comparison between general and geriatric hospitals. *Aging (Milano)*. 1996;8(1):47-54.
- 78 Horimoto Y, Matsumoto M, Akatsu H, Ikari H, Kojima K, Yamamoto T, et al. Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. *J Neurol*. 2003 ;250(5):530-3.
- 79 Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturitional disturbance after acute hemispheric stroke: analysis of the lesion site by CT and MRI. *J Neurol Sci*. 1996;137(1):47-56.
- 80 Mitchell SJ, Woodthorpe J. Young mentally handicapped adults in three London boroughs: prevalence and degree of disability. *J Epidemiol Community Health*. 1981;35(1):59-64.
- 81 Decter RM, Bauer SB, Khoshbin S, Dyro FM, Krarup C, Colodny AH, et al. Urodynamic assessment of children with cerebral palsy. *J Urol*. 1987;138(4 Pt 2):1110-2
- 82 Jonas S, Brown J. Neurogenic bladder in normal pressure hydrocephalus. *Urology*. 1975;5(1):44-50.
- 83 Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, de Carvalho RM, Jr., Ribeiro SC, de Carvalho DF. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(2B):359-63.

84 Hattori T, Yasuda K, Kita K, Hirayama K. Voiding dysfunction in Parkinson's disease. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1992;46(1):181-6.

85 Gray R, Stern G, Malone-Lee J. Lower urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: changes relate to age and not disease. *Age Ageing.* 1995;24(6):499-504.

86 Lemack GE, Dewey RB, Jr., Roehrborn CG, O'Suilleabhain PE, Zimmern PE. Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Urology.* 2000;56(2):250-4.

87 Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Sakuma M, Kashiwado M, Yoshiyama M, et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci.* 2001;92(1-2):76-85.

88 Chandiramani VA, Palace J, Fowler CJ. How to recognize patients with parkinsonism who should not have urological surgery. *Br J Urol.* 1997;80(1):100-4.

89 Selzman AA, Elder JS, Mapstone TB. Urologic consequences of myelodysplasia and other congenital abnormalities of the spinal cord. *Urol Clin North Am.* 1993;20(3):485-504.

90 Lawrenson R, Wyndaele JJ, Vlachonikolis I, Farmer C, Glickman S. A UK general practice database study of prevalence and mortality of people with neural tube defects. *Clin Rehabil.* 2000;14(6):627-30.

91 Wyndaele JJ, De Sy WA. Correlation between the findings of a clinical neurological examination and the urodynamic dysfunction in children with myelodysplasia. *J Urol.* 1985;133(4):638-40.

92 O'Flynn KJ, Murphy R, Thomas DG. Neurogenic bladder dysfunction in lumbar intervertebral disc prolapse. *Br J Urol.* 1992 ;69(1):38-40.

- 93 Rosomoff HL, Johnston JD, Gallo AE, Ludmer M, Givens FT, Carney FT, et al. Cystometry in the evaluation of nerve root compression in the lumbar spine. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:263-70.
- 94 Tammela TL, Heiskari MJ, Lukkarinen OA. Voiding dysfunction and urodynamic findings in patients with cervical spondylotic spinal stenosis compared with severity of the disease. *Br J Urol.* 1992;70(2):144-8.
- 95 Brooks ME, Moreno M, Sidi A, Braf ZF. Urologic complications after surgery on lumbosacral spine. *Urology.* 1985;26(2):202-4.
- 96 Bradley WE. Diagnosis of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1980;92(2 Pt 2):323-6.
- 97 No authors listed Autonomic neuropathy in liver disease *Lancet.* 1989 23;2(8665):721-2.
- 98 Eickenberg HU, Amin M, Klompus W, Lich R, Jr. Urologic complications following abdominoperineal resection. *J Urol.* 1976;115(2):180-2.
- 99 Parys BT, Woolfenden KA, Parsons KF. Bladder dysfunction after simple hysterectomy: urodynamic and neurological evaluation. *Eur Urol.* 1990;17(2):129-33.
- 100 Sekido N, Kawai K, Akaza H. Lower urinary tract dysfunction as persistent complication of radical hysterectomy. *Int J Urol.* 1997;4(3):259-64.
- 101 Zermann DH, Ishigooka M, Wunderlich H, Reichelt O, Schubert J. A study of pelvic floor function pre- and postradical prostatectomy using clinical neurourological investigations, urodynamics and electromyography. *Eur Urol.* 2000;37(1):72-8.

102 Bemelmans BL, Hommes OR, Van Kerrebroeck PE, Lemmens WA, Doesburg WH, Debruyne FM. Evidence for early lower urinary tract dysfunction in clinically silent multiple sclerosis. *J Urol*. 1991;145(6):1219-24.

103 Sakakibara R, Uchiyama T, Yoshiyama M, Yamanishi T, Hattori T. Urinary dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurourol Urodyn*. 2003;22(6):593-6.

104 Khan Z, Singh VK, Yang WC. Neurogenic bladder in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Urology*. 1992 ;40(3):289-91.

105 Burns AS, Rivas DA, Ditunno JF. The management of neurogenic bladder and sexual dysfunction after spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(24 Suppl):S129-36.

106 Stohrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G, Kramer G, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol*. 2009;56(1):81-8.

107 Madersbacher H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts. *Paraplegia*. 1990;28(4):217-29.

108 Greenbaum LA, Mesrobian HG. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am*. 2006;53(3):413-27.

109 Jones BW, Headstream JW. Vesicoureteral reflux in children. *J Urol*. 1958;80(2):114-5.

110 Bors E, Comarr AE. Vesico-ureteral reflux in paraplegic patients. *J Urol*. 1952;68(4):691-8.

-
- 111 Estes RC, Brooks RT. Vesicoureteral reflux in adults. *J Urol*. 1970;103(5):603-5.
- 112 Bailey RR Vesicoureteral reflux in healthy infants and children. In Hodson J, Kincaid-Smith P (eds): *Reflux Nephropathy*. New York, Masson, 1979.
- 113 Belman AB. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am*. 1997;44(5):1171-90.
- 114 Gerridzen RG, Thijssen AM, Dehoux E. Risk factors for upper tract deterioration in chronic spinal cord injury patients. *J Urol*. 1992;147(2):416-8.
- 115 McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol* 1981;126:205–9.
- 116 Snodgrass WT, Adams R. Initial urologic management of myelomeningocele. *Urol Clin North Am*. 2004;31(3):427-34.
- 117 Wang QW, Wen JG, Song DK, Su J, Che YY, Zhang P, Du AM, Wang DX, Zhu QH, Wei JX. Is it possible to use urodynamic variables to predict upper urinary tract dilatation in children with neurogenic bladder-sphincter dysfunction? *BJU Int*. 2006;98(6):1295-300.
- 118 Suzuki T, Ushiyama T. Vesicoureteral reflux in the early stage of spinal cord injury: a retrospective study. *Spinal Cord*. 2001;39(1):23-5.
- 119 Weld KJ, Graney MJ, Dmochowski RR. Differences in bladder compliance with time and associations of bladder management with compliance in spinal cord injured patients. *J Urol*. 2000;163(4):1228-33.
- 120 Cho SY, Yi JS, Oh SJ. The clinical significance of poor bladder compliance. *Neurourol Urodyn*. 2009;28(8):1010-4.
- 121 Seki N, Akazawa K, Senoh K, Kubo S, Tsunoda T, Kimoto Y, Naito S.

An analysis of risk factors for upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia. *BJU Int.* 1999;84(6):679-82.

122 Kobayashi S, Shinno Y, Kakizaki H, Matsumura K, Koyanagi T.

Relevance of detrusor hyperreflexia, vesical compliance and urethral pressure to the occurrence of vesicoureteral reflux in myelodysplastic patients. *J Urol.* 1992;147(2):413-5.

123 Wyndaele JJ. Urethral sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients.

Paraplegia. 1987;25(1):10-5.

124 Lahdes-Vasama TT, Roihuvuo-Leskinen HM, Koskimäki JE, Tammela TL.

Urodynamical findings on women with voiding problems and earlier vesico-ureteral reflux. *Neurourol Urodyn.* 2009;28(8):1015-21.

125 Amar AD, Das S. Vesicoureteral reflux in patients with obstructive prostatic

disease. *J Urol.* 1985;133(2):194-7.

126 Greenstein A, Rucker KS, Katz PG. Voiding by increased abdominal pressure in

male spinal cord injury patients--longterm follow up. *Paraplegia.* 1992 Apr;30(4):253-5.

127 Virseda M, Diz R, Salinas J, Arance I, Paños P. Factores urodinámicos

asociados al reflujo vesicoureteral. *Arch Esp Urol* 2006; 59 (7):707-712.

128 Salinas Casado J, Martín García C, Virseda Chamorro M, Ramírez Fernández

JC, Silmi Moyano. Actualización videourodinámica de la clasificación del reflujo vesicoureteral en el niño. *Arch Esp Urol* 2008; 61 (2): 180-4.

- 129 Graves RC DL. Studies on the ureter and bladder with special reference to regurgitation of the vesical contents. *J Urol*. 1923;10:185.
- 130 Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflex. *Clin Radiol*. 1960;11:219-31.
- 131 Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int Suppl*. 1975;4:S65-72
- 132 Assael BM, Guez S, Marra G, Secco E, Manzoni G, Bosio M, et al. Congenital reflux nephropathy: a follow-up of 108 cases diagnosed perinatally. *Br J Urol*. 1998;82(2):252-7.
- 133 Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol*. 1997;80(2):319-27.
- 134 Gross GW, Lebowitz RL. Infection does not cause reflux. *AJR Am J Roentgenol*. 1981 ;137(5):929-32.
- 135 Majd M, Rushton HG, Jantusch B, Wiedermann BL. Relationship among vesicoureteral reflux, P-fimbriated *Escherichia coli*, and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection. *J Pediatr*. 1991;119(4):578-85.
- 136 Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. *Urol Res*. 1975; 29;3(3):105-9.
- 137 Leneghan D, Whitaker JG, Jensen F, et al: The natural history of reflux and long-term effects of reflux on the kidney. *J Urol* 115:728, 1976.

138 Beetz R, Mannhardt W, Fisch M, Stein R, Thuroff JW. Long-term followup of 158 young adults surgically treated for vesicoureteral reflux in childhood: the ongoing risk of urinary tract infections. *J Urol*. 2002 ;168(2):704-7.

139 Hodson J, Maling TMJ, McManamon PJ, et al: The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radio1 Suppl* 13:1, 1975

140 Ransley PG, Risdon RA: Reflux and renal scarring. *Br J Radio1 Suppl* 141,1978.

141 Yoneda A, Cascio S, Oue T, Chertin B, Puri P. Risk factors for the development of renal parenchymal damage in familial vesicoureteral reflux. *Urol*. 2002;168(4 Pt 2):1704-7.

142 Macedo CS, Riyuzo MC, Bastos HD. Cicatrizes renais em crianças com refluxo vesicoureteral primário *Pediatr (Rio J)*. 2003 ;79(4):355-62.

143 Gormley EA. Urologic complications of the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am*. 2010;37(4):601-7.

144 Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ*. 1989 ;299(6701):703-6.

145 Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol*. 1998 ;12(9):727-36.

146 Deleau J, Andre JL, Briancon S, Musse JP. Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France) 1975-1990. *Pediatr Nephrol*. 1994;8(4):472-6.

147 Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):e382-7.

148 Craig JC, Irwig LM, Knight JF, Roy LP. Does treatment of vesicoureteric reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy? *Pediatrics*. 2000;105(6):1236-41.

149 Gelfand MJ, Strife JL, Hertzberg VS. Low-grade vesicoureteral reflux. Variability in grade on sequential radiographic and nuclear cystograms. *Clin Nucl Med*. 1991 ;16(4):243-6.

150 Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol*. 1985;15(2):105-9.

151 Maskell R, Pead L, Vinnicombe J. Urinary infection after micturating cystography. *Lancet*. 1978;2(8101):1191-2.

152 Agrawalla S, Pearce R, Goodman TR. How to perform the perfect voiding cystourethrogram. *Pediatr Radiol*. 2004 ;34(2):114-9.

153 McLaren CJ, Simpson ET. Direct comparison of radiology and nuclear medicine cystograms in young infants with vesico-ureteric reflux. *BJU Int*. 2001 ;87(1):93-7.

154 De Sadeleer C, De Boe V, Keuppens F, Desprechins B, Verboven M, Piepsz A. How good is technetium-99m mercaptoacetyltriglycine indirect cystography? *Eur J Nucl Med*. 1994;21(3):223-7.

155 Merrick MV, Uttley WS, Wild R. A comparison of two techniques of detecting vesico-ureteric reflux. *Br J Radiol.* 1979;52(622):792-5.

156 Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med.* 2003;348(3):195-202.

157 Foresman WH, Hulbert WC, Jr., Rabinowitz R. Does urinary tract ultrasonography at hospitalization for acute pyelonephritis predict vesicoureteral reflux? *J Urol.* 2001;165(6 Pt 2):2232-4.

158 Blane CE, DiPietro MA, Zerlin JM, Sedman AB, Bloom DA. Renal sonography is not a reliable screening examination for vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1993;150(2 Pt 2):752-5.

159 Tibballs JM, De Bruyn R. Primary vesicoureteric reflux--how useful is postnatal ultrasound? *Arch Dis Child.* 1996;75(5):444-7.

160 Wiener JS, O'Hara SM. Optimal timing of initial postnatal ultrasonography in newborns with prenatal hydronephrosis. *J Urol.* 2002;168(4 Pt 2):1826-9; discussion 9.

161 Roebuck DJ, Howard RG, Metreweli C. How sensitive is ultrasound in the detection of renal scars? *Br J Radiol.* 1999;72(856):345-8.

162 Aboutaleb H, Bolduc S, Bagli DJ, Khoury AE. Correlation of vesicoureteral reflux with degree of hydronephrosis and the impact of antireflux surgery. *J Urol.* 2003;170(4 Pt 2):1560-2.

163 Elison BS, Taylor D, Van der Wall H, Pereira JK, Cahill S, Rosenberg AR, et al. Comparison of DMSA scintigraphy with intravenous urography for the detection of renal scarring and its correlation with vesicoureteric reflux. *Br J Urol.* 1992;69(3):294-302.

164 Shanon A, Feldman W, McDonald P, Martin DJ, Matzinger MA, Shillinger JF, et al. Evaluation of renal scars by technetium-labeled dimercaptosuccinic acid scan, intravenous urography, and ultrasonography: a comparative study. *J Pediatr*. 1992;120(3):399-403.

165 Salinas J, Vírveda M. Videourodinámica: técnica, aplicaciones y datos. Martín. En *Urocinámica clínica* (Tomo I: aspectos básicos), 3ª Edición. Luzán 5. Madrid 2002.

166 Shopfner CE. Vesicoureteral reflux. Five-year re-evaluation. *Radiology*. 1970;95(3):637-48.

167 Colodny AH, Lebowitz RL. The importance of voiding during a cystourethrogram. *Urol*. 1974;111(6):838-9.

168 Salinas Casado J, Prieto Chapado L, Paez Borda A, Diego García A, Rapariz González M, Silmi Moyano A, Resel Estévez L. Nueva clasificación del reflujo vesicoureteral. *Arch Esp. Urol* 1992; 45 (5): 449-453.

169 Jodal U, Hansson S, Hjälmås K. Medical or surgical management for children with vesico-ureteric reflux? *Acta Paediatr Suppl*. 1999 ;88(431):53-61.

170 Willemsen J, Nijman RJ. Vesicoureteral reflux and videourodynamic studies: results of a prospective study. *Urology*. 2000 ;55(6):939-43.

171 Snodgrass W. The impact of treated dysfunctional voiding on the nonsurgical management of vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1998 ;160(5):1823-5.

172. McGuire EJ, Noll, F, Maynard F A Pressure Management System for the Neurogenic Bladder After Spinal Cord Injury. *Neurourol Urodyn* 1991; 10:223-224.

173 Pannek J, Diederichs W, Bötzel U. Urodynamically controlled management of spinal cord injury in children. *Neurourol Urodyn.* 1997;16(4):285-92.

174 Fowler CJ. Systematic review of therapy for neurogenic detrusor overactivity. *Can Urol Assoc J.* 2011 ;5(5 Suppl 2):S146-8.

175 McGuire EJ. Urodynamics of the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am.* 2010 ;37(4):507-16.

176 Tsai SJ, Ying TH, Huang YH, Cheng JW, Bih LI, Lew HL. Transperineal injection of botulinum toxin A for treatment of detrusor sphincter dyssynergia: localization with combined fluoroscopic and electromyographic guidance.

Arch Phys Med Rehabil. 2009;90(5):832-6.

177 Cameron AP, Clemens JQ, Latini JM, McGuire EJ. Combination drug therapy improves compliance of the neurogenic bladder. *Urol.* 2009;182(3):1062-7.

178 Jerkins GR, Noe HN, Vaughn WR, Roberts E. Biofeedback training for children with bladder sphincter incoordination *J Urol.* 1987;138(4 Pt 2):1113-5.

179 Sung J, Skoog S. Surgical management of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(4):551-61.

180 Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G, Kramer G, Pannek J, Radziszewski P, Wyndaele JJ. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol.* 2009; 56 (1):81-8.

181 Austin JC, Cooper CS. Vesicoureteral reflux: surgical approaches. *Urol Clin North Am.* 2004;31(3):543-57,

182 Callewaert PR. What is new in surgical treatment of vesicoureteric reflux? *Eur J Pediatr.* 2007 ;166(8):763-8.

183 Puri P, O'Donnell B. Correction of experimentally produced vesicoureteric reflux in the piglet by intravesical injection of Teflon. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6436):5-7.

184 O'Donnell B, Puri P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6436):7-9.

185 O'Donnell B, Puri P. Endoscopic correction of primary vesicoureteric reflux: results in 94 ureters. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6559):1404-6.

186 Gelet A, Salas M, Martin X, Faure JL, Dubernard JM. Le traitement endoscopique du reflux vésico-urétéral *J Urol (Paris)*. 1987;93(5):263-8.

187 Marcellin L, Geiss S, Laustriat S, Becmeur F, Bientz J, Sauvage P. Ureteral lesions due to endoscopic treatment of vesicoureteral reflux by injection of Teflon: pathological study. *Eur Urol*. 1990;17(4):325-7.

188 Valla JS, Aubert D, Dodat H, Chavrier Y, Limonne B, Galifer RB, et al. Le traitement endoscopique du reflux vésico-urétéral utilisant une injection sous-muqueuse de Teflon collez chez les enfants. Apropos de 337 patients (491 uretères). *Chir Pediatr*. 1989;30(1):37-42.

189 Dénes FT, Mitre AI, Arap MA, Duarte RJ, Chambo JL, Brito AH, Srougi M. Laparoscopic anti-reflux plasty: experience of the University of São Paulo. *Arch Esp Urol*. 2008 Mar;61(2):258-62.

190 Heikkilä J, Rintala R, Taskinen S. Vesicoureteral reflux in conjunction with posterior urethral valves. *J Urol*. 2009;182(4):1555-60.

191 Burgdoerfer H, Bohatyrewicz A. Bladder outlet resistance decreasing operations in spinal cord damaged patients with vesicoureteral reflux. *Paraplegia*. 1992;30(4):256-60.

192 Shaaban AA, Abdel-Latif M, Mosbah A, Gad H, Eraky I, Ali-El-Dein B, Osman Y, El-Mekresh M, Ibrahim el-H, El-Kappany H. A randomized study comparing an antireflux system with a direct ureteric anastomosis in patients with orthotopic ileal neobladders. *BJU Int.* 2006;97(5):1057-62.

193 Yucel S, Ucar M, Guntekin E, Kukul E, Melikoglu M, Baykara M. The effect of location of the ureteric orifice on the efficacy of endoscopic injection to correct vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2005; 95:1314-18.

194 Doorn EvWv, Anders K, Khullar V, et al. Standardisation of Ambulatory Urodynamic Monitoring: Report of the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society for Ambulatory Urodynamic Studies. *Neurourol Urodynam.* 2000;19:113-25.

195 Chertin B, Puri P. Endoscopic management of vesicoureteral reflux: does it stand the test of time?. *Eur Urol.* 2002 Dec;42(6):598-606.

196 Yokoyama O, Ishiura Y, Seto C, Uchibayashi T, Ohkawa M. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in patients with myelodysplasia. *J Urol.* 1996 Jun;155(6):1882-6.

197 Okeke Z, Fromer D, Katz MH, Reiley EA, Hensle TW. Endoscopic management of vesicoureteral reflux in women presenting with pyelonephritis. *J Urol.* 2006 Nov;176(5):2219-21.

198 Murphy AM, Ritch CR, Reiley EA, Hensle TW. Endoscopic management of vesicoureteral reflux in adult women. *BJU Int.* 2011 Jul;108(2):252-4.

199 Choo MS, Hong B, Ji YH, Chung H, Choe JH, Park WH, Park T, Lee KS. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with polydimethylsiloxane in adult

women. Eur Urol. 2004 Jun;45(6):787-9.

200 Haferkamp A, Möhring K, Staehler G, Gerner HJ, Dörsam. Long-term efficacy of subureteral collagen injection for endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in neurogenic bladder cases. J Urol. 2000;163(1):274-7.

201 Arce J, Angerri O, Caffaratti J, Garat JM, Villavicencio H. Efficiency of endoscopic treatment for vesico-ureteric reflux in adults. BJU Int. 2009;103(1):71-4.

202 Natsheh A, Shenfeld OZ, Farkas A, Chertin B. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in an adult population: Can we teach our adult urology colleagues? J Pediatr Urol. 2010;6(6):600-4.

203 de Ketele J.M., Roegiers X. Metodología para la recogida de información. (López F., traductor). Madrid: La muralla, 2001. (Traducción del original Methodologie du recueil d'informations, 1993).

204 Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell. User's guides to the medical literature V: how to use an article about prognosis. JAMA 1994; 272: 234-7.

205 Kershen RT, Atala A. New advances in injectable therapies for the treatment of incontinence and vesicoureteral reflux. Urol Clin North Am. 1999 Feb;26(1):81-94.

206 Kirsch AJ, Perez-Brayfield MR, Smith EA. The modified STING procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. J Urol 2004 171:2413–2416.

207 Joyner BD, Atala A. Endoscopic substances for the treatment of vesicoureteral reflux. Urology. 1997;50(4):489-94.

208 Moliterno JA, Scherz HC, Kirsch AJ. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using dextranomer hyaluronic acid copolymer. J Pediatr Urol. 2008;4(3):221-8.

209 Arnold GE, Ohsaki K. Two cases of sudden deafness, one from acquired syphilis, and one associated with possible collagen disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1963;72:605-20.

210 Politano VA, Small MP, Harper JM, Lynne CM. Periurethral teflon injection for urinary incontinence. *J Urol.* 1974;111(2):180-3.

211 Hayn MH, Smaldone MC, Ost MC, Docimo SG. Minimally invasive treatment of vesicoureteral reflux. *Urol Clin North Am.* 2008;35(3):477-88.

212 Leonard MP, Canning DA, Peters CA, Gearhart JP, Jeffs RD. Endoscopic injection of glutaraldehyde cross-linked bovine dermal collagen for correction of vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1991 ;145(1):115-9.

213 De Grazia E, Cimador M. Long-term follow-up results of vesicoureteral reflux treated with subureteral collagen injection (SCIN). *Minerva Pediatr* 2000; 52:7-14.

214 Joyner BD, Atala A. Endoscopic substances for the treatment of vesicoureteral reflux. *Urology.* 1997;50(4):489-94.

215 Sugiyama T, Hanai T, Hashimoto K, Umekawa T, Kurita T.
Long-term outcome of the endoscopic correction of vesico-ureteric reflux: a comparison of injected substances. *BJU Int.* 2004 Aug;94(3):381-3.

216 Henly DR, Barrett DM, Weiland TL, O'Connor MK, Malizia AA, Wein AJ. Particulate silicone for use in periurethral injections: local tissue effects and search for migration. *J Urol.* 1995;153(6):2039-43.

217 Vandenbossche M, Delhove O, Dumortier P, Deneft F, Schulman CC. Endoscopic treatment of reflux: experimental study and review of Teflon and collagen. *Eur Urol.* 1993;23(3):386-93

- 218 Oswald J, Riccabona M, Lusuardi L, et al. Prospective comparison and 1-year follow-up of a single endoscopic subureteral polydimethylsiloxane versus dextranomer/hyaluronic acid copolymer injection for treatment of vesicoureteral reflux in children. *Urology* 2002;60:894–7
- 219 Moore K, Bolduc S. Treatment of vesicoureteral reflux in adults by endoscopic injection. *Urology*. 2011;77(6):1284-7.
- 220 Cabezalí Barbancho D, Gómez Fraile A, López Vázquez F, López Díaz M, Aransay Bramtot A. Nuestra experiencia en el empleo de diferentes materiales inyectables en el tratamiento endoscópico del reflujo vesicoureteral *Arch Esp Urol*. 2008;61(2):269-77.
- 221 Calamone AA, Diamond DA. Long term results of the endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using autologous chondrocytes. *J Urol* 2001; 165: 2224-7.
- 222 Merrot T, Ouedraogo I, Hery G, et al. Résultats préliminaires du traitement endoscopique du reflux vésico chez les enfants. Etude prospective comparative de Deflux® vs Coaptite . *Prog Urol* 2005;15:1114–9.
- 223 Dirim A, Hasirci E, Turunc T, Aygun C, Ozkardes H. Single injection results of endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with different tissue-bulking substances in patients with end stage renal failure. *J Endourol*. 2011;25(5):831-5.
- 224 Routh JC, Inman BA, Reinberg Y. Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: systematic review. *Pediatrics*. 2010;125(5):1010-9.
- 225 Ponce Díaz-Reixa J, Sánchez Rodríguez-Losada J, Alvarez Castelo L, Romero Selas E, Fernández Rosado E, González Martín M. Reflujo vesicoureteral en pacientes

lesionados medulares. Análisis estadístico de resultados en el tratamiento. Actas Urol Esp. 2007;31(4):366-71.

226 Yasui T, Akita H, Sasaki S Yutaro Hayashi Y, corrí K
Endoscopic Injection of Teflon for Correction of Primary Vesicoureteral
Reflux in Children. Int J Urol 1997;4:349-351.

227 Basok EK, Yildirim A, Atsu N, Gocer S, Tokuc R. Endoscopic treatment of
vesicoureteral reflux with polydimethylsiloxane in adults: do location and appearance of
the ureteric orifice have a role in the success rates? Urol Int. 2008;80(3):279-82.

228 Chertin B, Kocherov S. Long-term results of endoscopic treatment of
vesicoureteric reflux with different tissue-augmenting substances.. J Pediatr Urol.
2010;6(3):251-6.

229 Heidenreich A, Ozgur E, Becker T, Haupt G. Surgical management of
vesicoureteral reflux in pediatric patients.. World J Urol. 2004;22(2):96-106.

230 Yucel S, Akin Y, Celik O, Erdogru T, Baykara M. Endoscopic vesicoureteral
reflux correction in transplanted kidneys: does
injection technique matter?J Endourol. 2010;24(10):1661-4.

231 Higham-Kessler J, Reinert SE, Snodgrass WT, Hensle TW, Koyle MA,
Hurwitz RS, Cendron M, Diamond DA, Caldamone AA. A review of failures of
endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer microspheres.
J Urol. 2007;177(2):710-4.

232 Lavelle MT, Conlin MJ, Skoog SJ. Subureteral injection of Deflux®® for
correction of reflux: analysis of factors predicting success. Urology. 2005;65(3):564-7.

233 Chapple CR, Christmas TJ, Turner-Warwick RT. Vesicoureteric reflux in the adult male. *Br J Urol.* 1990;65(2):144-7.

234 Simforoosh N, Tabibi A, Basiri A, Noorbala MH, Danesh AD, Ijadi A. Is ureteral reimplantation necessary during augmentation cystoplasty in patients with neurogenic bladder and vesicoureteral reflux? *J Urol.* 2002 Oct;168(4 Pt 1):1439-41.

235 Lee KS, Han DH, Jeong JY, Lee YS, Ko JW. Efficacy of endoscopic subureteral injection for vesicoureteral reflux in adults with decreased bladder compliance. *Int J Urol.* 2010;17(7):650-4.

236 Guerra LA. Editorial comment to efficacy of endoscopic subureteral injection for vesicoureteral reflux in adults with decreased bladder compliance. *Int J Urol.* 2010 Jul;17(7):655.

237 Kraft KH, Moliterno JA Jr, Dewhurst L, Geers C, Gunderson K, Scherz HC, Kirsch AJ. Is endoscopic injection therapy a reasonable treatment option for low-grade vesicoureteral reflux in association with overactive bladder? *Urology.* 2011;78(3):675-8.

238 McLorie GA, Perez-Marero R, Csima A, Churchill BM. Determinants of hydronephrosis and renal injury in patients with myelomeningocele. *J Urol.* 1988 ;140(5 Pt 2):1289-92.